

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 198 18 044.6
Anmeldetag: 22. April 1998
Anmelder/Inhaber: Klinge Pharma GmbH, München/DE
Bezeichnung: Verwendung von Vitamin-PP-Verbindungen
IPC: A 61 K 31/455

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seller

Verwendung von Vitamin-PP-Verbindungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Vitamin-PP-Verbindungen („PP“ = pellagra preventing activity) bzw. von Stoffen mit Antipellagawirksamkeit, wie zum Beispiel der Nicotinsäure (Niacin), und Nicotinamid (Niacinamid, Vitamin PP, Vitamin B3) zur Minderung, Beseitigung oder Verhütung von Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads wie auch zur Aufhebung akuter Nebenwirkungen bei der immunsuppressiven oder cancerostatischen Chemotherapie oder Diagnostik, insbesondere mit substituierten Pyridincarbonsäureamiden als Tumorinhibitoren, ggf. in Kombination mit Strahlentherapie.

Nicotinamid ist der wichtigste Baustein für die Synthese und zur Erhaltung des zellulären Vorrats an Nicotinamidadenindinukleotid (NAD). Es hat in Gramm-Mengen eine verhältnismäßig geringe Toxizität (Zackheim, H.S., Vasily, D.B. und Hastings C.W.: *Reactions to niacinamide*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 4: 736-737, 1981), wobei dessen therapeutischer Schwerpunkt im klinischen Einsatz zur Behandlung von Pellagra zu sehen ist, vergl. Green, R.G.: *Subclinical pellagra: its diagnosis and treatment in Schizophrenia* 2: 70-79, 1970. Das Nicotinamid ist weiter verwendet worden, um die Symptomatik der Schizophrenie zu beseitigen, vergl. Greenbaum, G.H.C.: *An evaluation of niacinamide in the treatment of childhood schizophrenia* oder *Am. J. Psychiatry* 127: 89-92, 1970). Es wurden auch klinische Versuche zur Verhinderung von Typ I Diabetes mellitus unternommen, vergl. Elliot, R.B. und Chase, H.P.: *Prevention of delay of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using niacinamide in Diabetologica* 35: 362-365, (1991).

Das aus Nicotinsäure oder Nicotinamid synthetisierte NAD ist wichtig für die zelluläre Produktion von Adenosintriphosphat (ATP), die Erhaltung des Redoxpotentials der Zellen und als Substrat für die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP, EC 2.4.2.30) und die anderen ADP-Ribose übertragenden Reaktionen (Althaus, F.R. und Richter, C.: *ADP-ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer Verlag, Berlin 1987). PARP ist ein an die DNS bindendes Enzym, dessen Aktivität eine Rolle bei der DNS-Reparatur, Zellproliferation, Apoptose, Zelldifferenzierung und Überwachung des Genoms spielt.

Seit einiger Zeit wird in präklinischen und klinischen Studien die Gabe von Nicotinamid zur Erhöhung der Sensitivität von Tumoren auf Chemotherapie bzw. Strahlentherapie getestet (Kaanders, J.H.A.M., Pop, L.A.M., Marres, H.A.M., van der Maazen, R.W.M., van der Kogel, A.J. und van Daal, W.A.J.: *Radiotherapy with carbogen and nicotinamide in head and neck cancer: feasibility and toxicity*; *Radiother. Oncol.* 37: 190-198, 1995).

Als Mechanismus für die sensitivierenden Eigenschaften von Nicotinamid werden in der Literatur zwei Effekte diskutiert:

Erstens dürfte Nicotinamid zu einer stärkeren Durchblutung des Tumorgewebes führen (Horsman, M.R., Chaplin, D.J. und Brown, J.M.: *Tumor radiosensitization by nicotinamide: a result of improved blood perfusion and oxygenation*. *Rad. Res.* 1181: 139 -150, 1989; Chaplin, D.J., Horsman, M.R. und Aoki, D.S.: *Nicotinamide, fluosol DA and carbogen: a strategy to reoxygenate acutely and chronically hypoxic cells in vivo*; *Br. J. Cancer* 63: 109 - 113, 1991; Powell, M.E.B., Hill, S.A., Saunders, M.I., Hoskin, P.J. und Chaplin, D.J.: *Human Tumor Blood Flow Is Enhanced by Nicotinamide and Carbogen*

Breathing. Cancer Research 57: 5261-5264, 1997). Durch die daraus resultierende bessere Versorgung mit Sauerstoff (insbesondere durch das Einatmen des hochprozentigen Sauerstoff/CO₂-Gasgemisches Carbogen) und Nährstoffen könnten auch hypoxische, unversorgte Tumorzellen zum Wachstum angeregt werden, was sie wiederum anfälliger für die Wirkung von Zytostatika und Bestrahlung machen würde.

Zweitens könnte Nicotinamid eine Hemmung des Enzyms PARP bewirken, welch letzteres, wie oben erwähnt, bei der Reparatur von DNS-Schäden eine Rolle spielt (*Ben Hur, E., Utsumi, H. und Elkind, M.M.: Inhibitors of poly(ADP-ribose) synthesis enhance X-ray killing of log-phase chinese hamster cell in Radiat. Res.* 97: 546-555, 1984; *George, A.M., Lunec, J., Cramp, W.A., Brennan, S., Lewis, P.D. und Wish, W.J.D.: The effects of benzamide ADP-ribosyl transferase inhibitors on cell survival and DNA strand-break repair in irradiated mammalian cells in Int. J. Radiat. Biol.* 49: 783 - 798, 1986>) Dieses Enzym benutzt das zelluläre Pyridinnukleotid NAD als Substrat und überträgt dessen ADP-Ribose-Anteil auf andere Proteine, deren Funktion auf diese Weise reguliert wird. Über eine Hemmung der PARP sollten somit die von Zytostatika oder Strahlung erzeugten DNS-Schädigungen schneller zum Zelltod führen.

Bisher sind zur Bekämpfung der erheblichen Nebenwirkungen durch die cancerostatische Chemotherapie bereits eine Reihe von Arzneistoffen vorgeschlagen worden, wie z.B. Dopaminantagonisten, z.B. Chlorpromazin, Droperidol, Fluphenazin und andere Stoffe, wie Antihistaminika wie z.B. Buclizin, Cyclizin, Dimenhydrinat oder Promethazin. Für diesen Zweck wurden auch Benzquinamid und das Tronabinol oder Diphenidol oder das Trimethobenzamid zur Therapie der Nebenwirkungen von Cancerostatika eingesetzt. All diesen Arzneistoffen sind jedoch

ihrerseits massive Nebenwirkungen zu eigen, wie in der Fachwelt wohlbekannt ist. Diese Mittel zur Linderung von Nebenwirkungen werden hauptsächlich, wie z.B. das Haloperidol, Methoclopramid, das Ondansetron oder Domperidon gegen die chemotherapeutisch bedingte starke Übelkeit und das Erbrechen eingesetzt. Ein ganz spezifisches Gegenmittel stellt die Folsäure dar, die im Falle einer chemotherapeutischen Behandlung nur im Zusammenhang mit Methotrexat zur Verringerung von dessen Nebenwirkungen verabreicht werden kann.

Es hat sich somit die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zu finden, mit dessen Hilfe es gelingt, die mit der Chemotherapie insbesondere von Tumoren oder mit der chemotherapeutischen Immunsuppression oder mit der Verhinderung von Metastasenbildung oder antiproliferativen Behandlung mit Pharmaka verbundenen Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregrade zu unterdrücken, aufzuheben oder zumindest bis auf ein für den Patienten leicht zu ertragendes Ausmaß zu verringern.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, auch die an sich schon im Vergleich zu herkömmlichen Tumorinhibitoren stark verringer-ten Nebenwirkungen der Stoffe gemäß der allgemeinen Formel (I) ganz zu eliminieren und in Einzelfällen einer besonderen individuellen Patientensensibilität noch weiter herabzusetzen.

Überraschenderweise wurde nun im Gegensatz zu den eingangs diskutierten Effekten bzw. wirksamkeitserhöhenden Aktivitäten von Nicotinsäure oder Nicotinsäureamid insbesondere im Zusammenhang mit Radiotherapie gefunden, daß diese Stoffe aufgrund eines wissenschaftlich bisher noch nicht aufgeklärten gegen-teiligen Effektes zur Verhinderung von Nebenwirkungen oder Aufhebung der wachstumshemmenden Aktivität von cancerostati-

schen bzw. tumorinhibierenden Chemotherapeutika verwendet werden können.

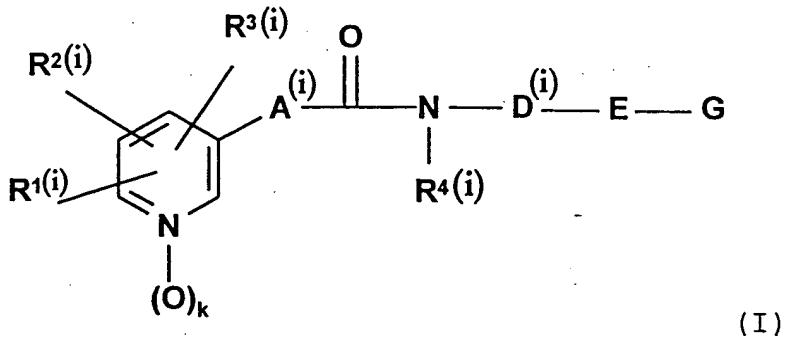
In unerwarteter Weise haben die Erfinder nun festgestellt, daß bei Verwendung von Verbindungen mit Vitamin PP-Aktivität Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads, die mit der cancerostatischen Chemotherapie, beispielsweise mit den Tumorstatika gemäß der allgemeinen Formel (I) verbunden sind, zu vermindern, zu beseitigen oder zu verhüten. Die erfindungsgemäße Verwendung bzw. die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen den Vorteil auf, daß die zur Beseitigung von Nebenwirkungen eingesetzten Stoffe mit Vitamin PP-Wirkung, insbesondere gemäß den allgemeinen Formeln (II) bis (Vb) selbst keine neuen Nebenwirkungen hervorrufen. Dieser Befund ist im Hinblick auf den bisherigen Stand der Technik auf dem Gebiet der cancerostatischen Chemotherapie überraschend. Der unerwartete Effekt könnte auf einen neuen biochemischen Mechanismus zurückzuführen sein, worüber aber zum jetzigen Zeitpunkt noch keine endgültige Klarheit besteht.

Die Erfindung betrifft somit die Verwendung von Stoffen mit Vitamin PP-Wirkung als zytoprotektive Mittel zur Verhütung, Verringerung oder Beseitigung von Nebenwirkungen bzw. Aufhebung der Wirkung von Cancerostatika oder Immunsuppressiva, insbesondere von Stoffen aus der Reihe der substituierten Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der allgemeinen Formel (I) in der Diagnostik oder zytostatischen oder immunsuppressiven Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Radiotherapie.

Sie betrifft ferner die Verwendung von Vitaminen der Gruppe PP als zytoprotektive Mittel für die Herstellung von Arzneimitteln zur Verhütung, Verringerung oder Beseitigung von Nebenwirkungen bzw. Aufhebung der Wirkung von Cancerostatika

oder Immunsuppressiva, insbesondere von Stoffen aus der Reihe der substituierten Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide in der Diagnostik oder zytostatischen, anti-proliferativen oder immunsuppressiven Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Radiotherapie. Die erfindungsgemäße Verwendung bei der Applikation von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann auch im Zusammenhang mit ihrer Verabreichung als Abortivum stehen.

Die Erfindung ist in bevorzugter Weise dadurch gekennzeichnet, daß als Stoff oder Stoffe mit Vitamin PP-Wirksamkeit die Nicotinsäure oder das Nicotinamid bzw. deren pharmakologisch und pharmazeutisch annehmbare Esterderivate, anionische oder quartäre Salze oder Additonssalze, N-Oxide, ggf. deren analoge Thioxoverbindungen oder optische Isomere sowie deren Prodrugs, und als Cancerostatika bzw. Tumorinhibitoren oder Immunsuppressiva Verbindungen als Pyridylcarbonsäureamide in Form von substituierten Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäure-amiden der folgenden allgemeinen Formel (I)



eingesetzt werden, worin die Reste $R^1(i)$, $R^2(i)$, $R^3(i)$ und $R^4(i)$ ausgewählt sind aus

Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, aliphatischen, ggf. mit funktionellen Gruppen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffresten, ggf. unterbrochen durch eines oder mehrere Heteroatome, oder aromatischen Kohlenwasserstoffresten, wobei $R^1(i)$ und $R^2(i)$ zusammen eine Brücke bilden können,

k die Zahl 0 oder 1 bedeutet, und

A(i) und **D(i)** einen aliphatischen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Kohlenwasserstoffrest bedeuten, der ggf. durch ein Heteroatom oder eine funktionelle Gruppe unterbrochen sein kann,

E eine Bindung bedeutet oder einen Heterocyclus entweder mit einem oder zwei N-Atomen oder einem N-Atom plus einem O-Atom, wobei dessen Verknüpfung mit **D(i)** und **G** entweder über ein Stickstoff- und ein Kohlenstoffatom oder ggf. auch über die beiden Ring-Stickstoffatome erfolgt ist;

G ausgewählt ist aus

Wasserstoff oder einem aliphatischen oder araliphatischen Rest, einem ungesättigten oder aromatischen, mono- oder polycyclischen carbocyclischen Rest, einem gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, mono- oder polycyclischen heterocyclischen Rest, welche entweder direkt oder über eine funktionelle Gruppe, abgeleitet von C-, N-, O-, S- oder P-Atomen, beispielsweise einer Ether-, Thioether-, Acyl-, Sulfonyl-, Phosphinoylgruppe, oder einer Amid-, Carbamat-, Ureid-, Sulfonamid- oder Phosphinamidgruppe gebunden sein können, oder einem mono- oder polycyclischen, über das Imid-Stickstoffatom gebundenen Imid, sowie ihre

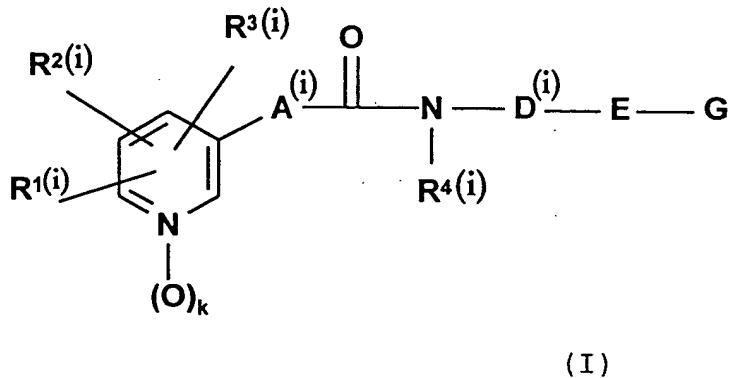
Stereoisomeren einschließlich der cis/trans-Isomeren, E/Z-Isomeren, der Enantiomeren sowie Diastereomeren und sonstiger Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nichtracemische Mischungen; sowie die

Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen ggf. in dem Falle, daß G einen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt oder einen solchen enthält und zwar bei dessen gleichzeitiger Substitution durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen enthält; sowie die entsprechenden pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen, beispielsweise mit organischen Säuren wie Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate oder anorganischen Säuren wie Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate einschließlich ihrer Hydrate und Solvate.

In bevorzugter Weise gelangen erfindungsgemäß im Zusammenhang mit der cancerostatischen und sonstigen obengenannten Chemotherapien bzw. Diagnostik die folgenden Gruppen von Verbindungen gemäß allgemeiner Formel (I) zum Einsatz:

Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide der Formel (I)



worin

R¹(i) ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl,

Trifluormethyl, Hydroxy,

Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Alkinyloxy, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy oder C₃-C₆-Alkinyloxy, Aralkyloxy wie Benzyloxy,

Alkanoyloxy, Alkoxycarbonyloxy, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Cycloalkyloxy, Cycloalkylthio oder Alkoxy carbonyl, insbesondere C₁-C₇-Alkanoyloxy, C₂-C₇-Alkoxy carbonyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₆-Alkenylthio,

C₃-C₆-Alkinylthio, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, C₃-C₈-Cyclo alkylthio oder C₂-C₇-Alkoxycarbonyl,

Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder Dialkylamino carbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl oder C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Aryloxy wie Phenoxy, Arylthio wie Phenylthio, Heteroaryloxy wie Pyridyloxy, Heteroarylthio wie Pyridylthio, und

NR⁵(i)R⁶(i), wobei die Reste

R⁵(i) und **R⁶(i)** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkinyl, Aralkyl wie Benzyl und Aryl wie Phenyl;

R²(i) ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Aralkyl wie Benzyloxy und Alkanoyloxy, insbesondere C₁-C₇-Alkanoyloxy;

R¹⁽ⁱ⁾ und **R²⁽ⁱ⁾** gegebenenfalls dann, wenn sie benachbart sind, eine Brücke bilden, ausgewählt aus
- (CH₂)₄- und - (CH=CH)₂- und -CH₂O-CR⁷⁽ⁱ⁾R⁸⁽ⁱ⁾-O-, wobei
R⁷⁽ⁱ⁾ und **R⁸⁽ⁱ⁾** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl;

R³⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl und Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl;

R⁴⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkoxy und Aralkyl wie Benzyloxy;

k ist 0 oder 1,

A(i) ausgewählt ist aus
Alkylen, insbesondere C₁-C₆-Alkylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch Alkyl oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, oder Aryl wie Phenyl,

C₂-C₆-Alkylen, worin eine Methyleneneinheit isoster ersetzt ist durch O, S, NR⁹⁽ⁱ⁾, CO, SO oder SO₂, wobei mit Ausnahme von CO die isostere Substitution nicht benachbart zur Amidgruppe sein kann und

R9(i) ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Acyl oder Alkansulfonyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkansulfonyl,

1,2-Cyclopropylen,

C₂-C₆-Alkenylen, gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl,

C₄-C₆-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- bis zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl,

1,3,5-Hexatrienylen, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Aryl wie Phenyl, und

Ethinylen;

D(i) ausgewählt ist aus
Alkylen, insbesondere C₁-C₁₂-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy oder Aryl wie Phenyl,

C₂-C₁₂-Alkenylen oder C₄-C₁₂-Alkadienylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-

C_6 -Alkoxy oder Aryl wie Phenyl, wobei eine Doppelbindung ggf. auch zum Ring erfolgen kann, falls dieser über ein C-Atom verknüpft ist,

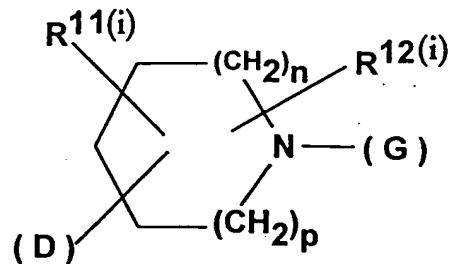
C_3 - C_{12} -Alkinylen oder C_4 - C_{12} -Alkeninylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C_1 - C_6 -Alkoxy oder Aryl wie Phenyl, und

Alkylen, insbesondere C_1 - C_{12} -Alkylen, C_2 - C_{12} -Alkenylen oder C_3 - C_{12} -Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methylenenheiten unter Ausnahme der (G)-terminalen Methylengruppe in dem Falle, daß E eine Bindung darstellt, isoster ersetzt sind durch O, S, $NR^{10(i)}$, CO, SO oder SO_2 , wobei

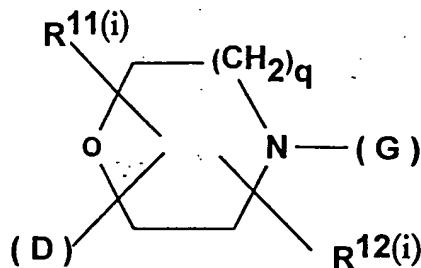
$R^{10(i)}$ gleichbedeutend mit $R^9(i)$, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

E ausgewählt ist aus $E^{1(i)}$, $E^{2(i)}$, E^3 , E^4 , E^5 oder E^6 , wobei

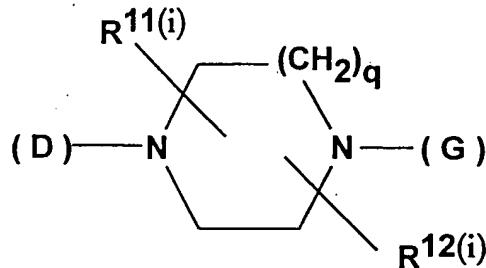
$E^{1(i)}$ den Heterocyclus



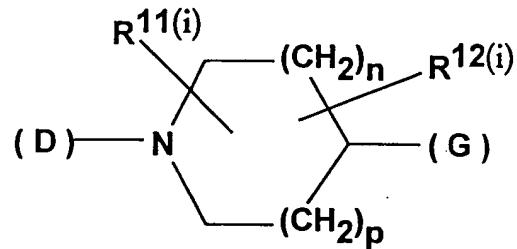
E2(i) den Heterocyclus



E3 den Heterocyclus

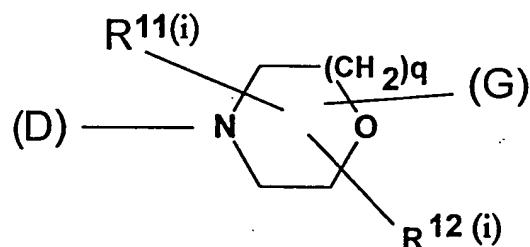


E4 den Heterocyclus



und

E5 den Heterocyclus



und

E6 eine Einfach- oder Doppelbindung

bedeuten, wobei die heterocyclischen Ringe **E1(i)** bis **E5** gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen können und

n und **p** unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß $n + p \leq 4$ ist, und

q 1, 2 oder 3 bedeutet;

R¹¹⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder C₂-C₇-Alkoxy carbonyl und

R¹²⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl oder einer zu einem Stickstoffatom benachbarten Oxogruppe, oder

R¹¹⁽ⁱ⁾ und **R¹²⁽ⁱ⁾** gegebenenfalls zusammen eine C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausformung eines bicyclischen Ringsystems bilden, oder

G in Abhängigkeit der Gruppen **E** ausgewählt ist, wobei

(a) in dem Falle, daß **E** die Bedeutungen **E¹⁽ⁱ⁾**, **E²⁽ⁱ⁾**, oder **E³**

hat, der Substituent **G** die folgenden Bedeutungen **G¹⁽ⁱ⁾**

bis **G⁵⁽ⁱ⁾** haben kann, wobei

G¹⁽ⁱ⁾

— (CH₂)_r — (CR¹⁴⁽ⁱ⁾R¹⁵⁽ⁱ⁾)_s — R¹³⁽ⁱ⁾ (G¹⁽ⁱ⁾)

bedeutet, wobei

r 0 bis 3 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹³⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Cycloalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl;

gesättigten oder ungesättigten, vier- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O; Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl;

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar (direkt) oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann; anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann;

R¹⁴⁽ⁱ⁾ die gleichen Bedeutungen wie **R¹³⁽ⁱ⁾** aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist;

R¹⁵⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus

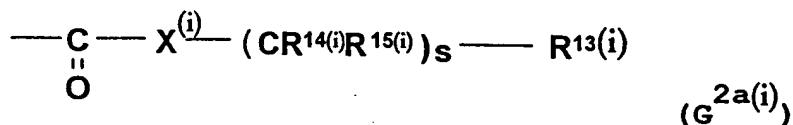
Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar (direkt) oder über eine Methylengruppe gebunden sind;

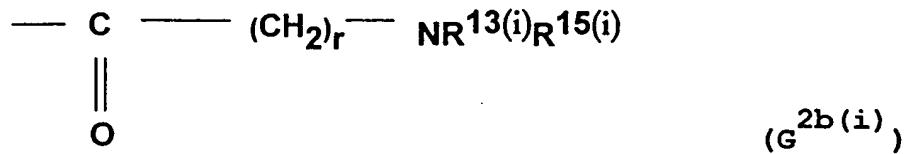
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann;

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar (direkt) oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann;

G²(i) ausgewählt ist aus



oder



wobei r und s und die Substituenten $\text{R}^{13(i)}$ bis $\text{R}^{15(i)}$ die vorstehenden Bedeutung haben können,
oder die Gruppierung



auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

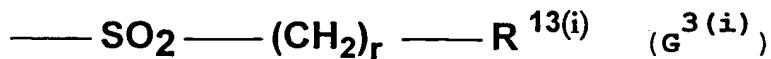
gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, und

x(i) ausgewählt ist aus

Methylen, Ethylen, Ethenylen, Propylen, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylen, oder eine Bindung darstellt;

$\text{G}^{3(i)}$ die Bedeutung



aufweist,

worin r und $\text{R}^{13(i)}$ die obenstehenden Bedeutungen haben,

G⁴⁽ⁱ⁾ die Bedeutung



aufweist, wobei

Ar¹ und **Ar²** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

G⁵⁽ⁱ⁾ die Bedeutung — **COR¹⁶⁽ⁱ⁾**

(**G⁵⁽ⁱ⁾**)

aufweist, nwobei

R¹⁶⁽ⁱ⁾ ausgewählt ist aus

Trifluormethyl, Alkoxy und Alkenyloxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy und C₃-C₆-Alkenyloxy oder Aralkyloxy wie Benzylxy,

(b) in dem Falle, daß **E** die Bedeutungen **E⁴** oder **E⁵** aufweist,

G die Bedeutungen **G¹⁽ⁱ⁾**, **G²⁽ⁱ⁾**, und **G⁶⁽ⁱ⁾**, **G⁷** und **G⁸** haben

kann, wobei **G¹⁽ⁱ⁾** und **G²⁽ⁱ⁾** die vorstehenden Bedeutungen haben und

G⁶⁽ⁱ⁾ die Bedeutung $= (\text{C})_u \text{R}^{13(\text{i})} \text{R}^{15(\text{i})}$ (**G⁶⁽ⁱ⁾**) aufweist,

wobei **R¹³⁽ⁱ⁾** und **R¹⁵⁽ⁱ⁾** die obenstehenden Bedeutungen haben und

u 0 oder 1 bedeutet,

oder die mittels einer Doppelbindung an **E** gebundene Gruppierung

$= \text{CR}^{13(\text{i})} \text{R}^{15(\text{i})}$

in dem Falle, daß **u** die Bedeutung 1 aufweist, auch ein über das Kohlenstoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus

C₃-C₈-Cycloalkyl,

gesättigten, vier- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können;

oder die beiden-geminalen Substituenten **R**¹³⁽ⁱ⁾ und **R**¹⁵⁽ⁱ⁾, in dem Falle, daß **u** die Bedeutung 0 aufweist, zusammen mit dem Bindungsatom des Ringes **E** einen Spirocyclus bilden kann, ausgewählt aus

C₃-C₈-Cycloalkyl,

gesättigten, vier- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

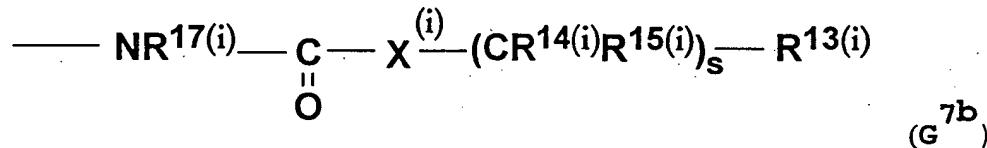
anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring;

anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können;

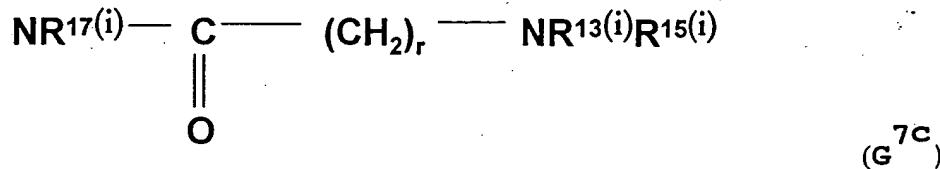
G⁷ ausgewählt ist aus



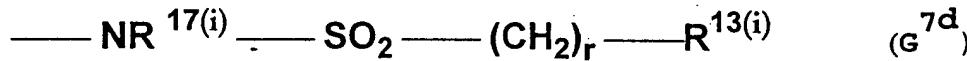
oder



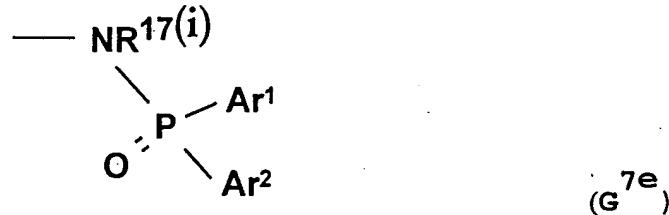
oder



oder



oder



oder



wobei r , s und $x^{(i)}$ sowie die Substituenten $R^{13(i)}$, $R^{14(i)}$, $R^{15(i)}$ und $R^{16(i)}$ und die Gruppe

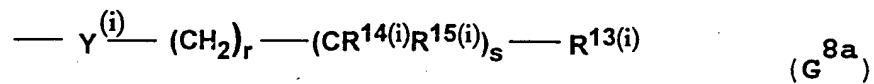


die vorstehenden Bedeutungen haben können und

$R^{17(i)}$ die gleichen Bedeutungen hat wie $R^{5(i)}$, aber davon unabhängig ausgewählt ist,

Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl;

G^8 die Bedeutung



oder



aufweist, wobei

r und s sowie die Substituenten $R^{13(i)}$, $R^{14(i)}$, $R^{15(i)}$, Ar^1 und Ar^2 die vorstehenden Bedeutungen haben können und

$Y^{(i)}$ die Bedeutung O oder S aufweist;

(c) in dem Falle, daß der Substituent E die Bedeutung E^6 besitzt, das heißt, eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt,

der Substituent G ausgewählt ist aus G^{7d} , G^{7e} , G^{8b} oder G^9 bis G^{13} , wobei G^{7d} , G^{7e} und G^{8b} die vorstehenden Bedeutungen haben und

G⁹ ausgewählt ist aus

— (CR¹³⁽ⁱ⁾R¹⁹)_s — R¹⁸ (G^{9a})

oder

— NR¹³⁽ⁱ⁾R¹⁸ (G^{9b})

wobei **s** und **R¹³⁽ⁱ⁾** wie oben definiert sind und

R¹⁸ ausgewählt ist aus

Benzyl, Diphenylmethyl, Phenyl;
 monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe gebunden sind;
 anellierte bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;
 anellierte bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen einen hydrierten Ring und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe erfolgen kann;

R¹⁹ die gleichen Bedeutungen wie **R¹³⁽ⁱ⁾** aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist, darüber hinaus aber auch Hydroxy bedeuten kann, oder die Gruppierung

— **NR¹³⁽ⁱ⁾R¹⁸**

kann auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein, ausgewählt aus anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

G¹⁰ die mittels einer Doppelbindung an D gebundene Gruppierung

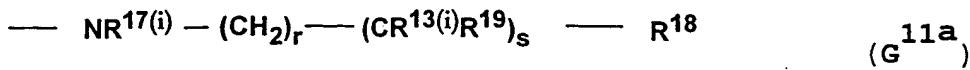
— **CR¹³⁽ⁱ⁾R¹⁸** **(G¹⁰)**

darstellt, worin **R¹³⁽ⁱ⁾** und **R¹⁸** die vorstehende Bedeutung haben, oder wobei die Gruppierung **(G¹⁰)**

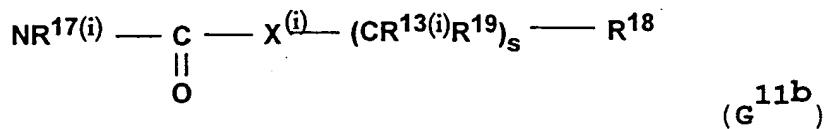
— **CR¹³⁽ⁱ⁾R¹⁸**

auch ein über das Kohlenstoffatom verbundenes Ringsystem sein kann, ausgewählt aus anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring; anellierten bi- und tricyclischen partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16, 17 oder 18 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O;

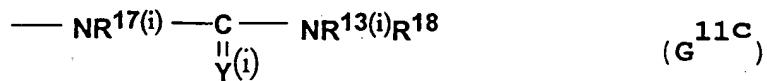
G11 ausgewählt ist aus



oder

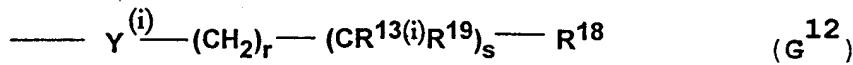


oder



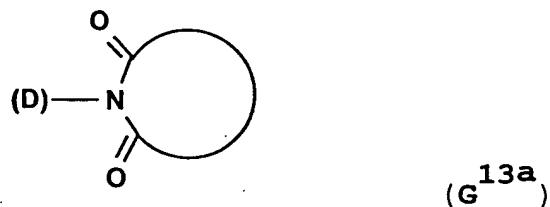
wobei r , s , $x^{(i)}$ und $\text{Y}^{(i)}$ sowie die Substituenten $\text{R}^{13(i)}$, $\text{R}^{17(i)}$, R^{18} und R^{19} sowie die Gruppe $\text{--- NR}^{13(i)}\text{R}^{18}$ die obenstehenden Bedeutungen haben können;

G12 die Bedeutung

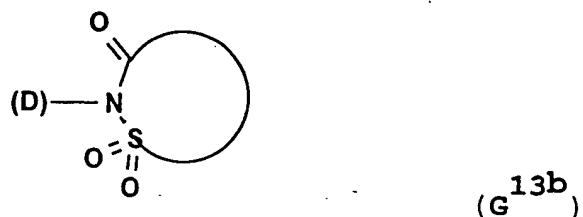


aufweist, worin r , s und $\text{Y}^{(i)}$ sowie die Substituenten $\text{R}^{13(i)}$, R^{18} und R^{19} die vorstehenden Bedeutungen haben können;

G13 ein über das Imid-Stickstoffatom an D gebundenes cyclisches Imid der allgemeinen Formel



oder



bedeutet, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen Imiden mit 5 bis 7 Ringatomen, von welchen neben dem essentiellen Imid-Stickstoffatom noch ein oder zwei weitere Heteroatome sein können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

gesättigten, ungesättigten oder aromatischen anellierten, bi-, tri- oder tetracyclischen Imiden mit 8 bis 18 Ringatomen, von welchen neben dem essentiellen Imid-Stickstoffatom noch ein bis drei weitere Heteroatome sein können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

gesättigten oder ungesättigten, überbrückten bi-, tri-, tetra- oder pentacyclischen Imiden mit 8 bis 22 Ringatomen, von welchen neben dem essentiellen Imid-Stickstoffatom noch ein bis drei weitere Heteroatome sein können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O;

gesättigten oder ungesättigten spirocyclischen Imiden, ggf. ein- oder zweifach anelliert und mit insgesamt 9 bis 23 Ringatomen, von welchen neben dem essentiellen Imid-Stickstoffatom noch ein bis drei weitere Heteroatome sein können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

wobei diese cyclischen Imide substituiert sein können durch eine bis fünf gleiche oder verschiedene Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus

Halogen, Cyano, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyliden, Trifluormethyl, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyliden, Phenyl-C₁-C₃-alkyl, Phenyl-C₁-C₃-alkyliden, Diphenyl-C₁-C₃-alkyl, Diphenyl-C₁-C₃-alkyli- den, Triphenylmethyl, Phenyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Mercapto, Alkylthio, insbesondere C₁-C₆-Alkylthio, Aryl- oder Heteroarylthio wie Phenylthio, Naphthylthio oder Pyridylthio, Alkansulfonyl, insbesondere C₁-C₆-Alkansulfonyl, Aryl- oder Heteroarylsulfonyl wie Phenylsulfonyl, Naphthylsulfonyl oder Pyridylsulfonyl; Sulfo, Carboxy, Carboxyalkyl, insbesondere C₂-C₇-Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, insbesondere C₂-C₇-Carboxyalkenyl, Alkoxycarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Aralkyl-oxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Amino-alkyl, Mono- oder Dialkylamino, insbesondere Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)amino, Arylamino wie Phenylamino, Aralkylamino wie Phenyl-C₁-C₃-alkylamino, Heteroaryl-amino wie Pyridylamino,

gesättigten oder ungesättigten, vier- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar (direkt) oder über eine Methylengruppe oder eine Methin- gruppe gebunden sind,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome enthalten können, ausgewählt aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe oder eine Methingruppe gebunden sind,

anellierten bicyclischen, aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 12 Ringatomen, die entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe oder eine Methingruppe gebunden sind,

anellierten bicyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 12 Ringatomen, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und entweder unmittelbar oder über eine Methylengruppe oder eine Methingruppe gebunden sind, und

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten $R^{1(i)}$, $R^{2(i)}$, $R^{4(i)}$, $R^{5(i)}$, $R^{6(i)}$, $R^{13(i)}$, $R^{14(i)}$, $R^{15(i)}$, $R^{16(i)}$, $R^{17(i)}$, R^{18} , R^{19} , Ar^1 und Ar^2 , in den Gruppen $A(i)$ und $D(i)$, in den

Ringsystemen $=CR^{13(i)}R^{15(i)}$ $=CR^{13(i)}R^{18}$

$—NR^{13(i)}R^{15(i)}$ und $—NR^{13(i)}R^{18(i)}$ sowie als

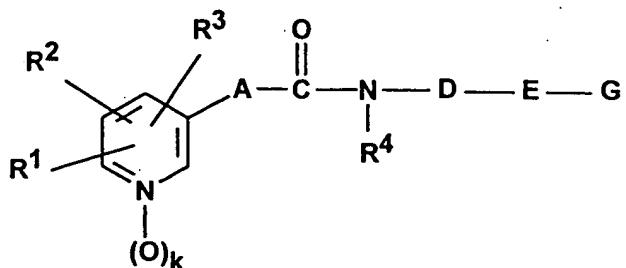
Substituenten bzw. in den Substituenten der cyclischen Imide G^{13} unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl, Aralkyl wie Benzyl, Aryl wie Phenyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Aralkyl wie Benzyloxy, Aryloxy wie Phenoxy, Mercapto, Alkyl-

Aralkyl wie Benzyloxy, Aryloxy wie Phenoxy, Mercapto, Alkylthio, insbesondere C₁-C₆-Alkylthio, Arylthio wie Phenylthio, Sulfo, Carboxy, Carboxyalkyl, insbesondere C₂-C₇-Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, insbesondere C₃-C₇-Carboxyalkenyl, Alkoxycarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Aminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono- oder Dialkylamino, insbesondere Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring das Methylendioxy, und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in den Gruppen **G** durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus

Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono- oder Dialkylamino, insbesondere Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung lässt sich erfindungsgemäß die folgende, von obenstehend bezeichneter allgemeiner Formel (I) umfaßte Stoffgruppe gemäß der engeren allgemeinen Formel, hierin mit Formel (Ia) bezeichnet, einsetzen, worin die Substituenten der Verbindungen gemäß dieser Formel (Ia)



(Ia)

die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxy,

R² und

R³ bedeuten Wasserstoff,

R⁴ bedeutet Wasserstoff oder Hydroxy,

k bedeutet 0,

A bedeutet Ethylen, Propylen oder Butylen, die jeweils gegebenenfalls durch Hydroxy oder ein- oder zweifach durch Fluor substituiert sein können, oder OCH_2 , SCH_2 , oder Ethenylen bzw. Vinylen oder

1,3-Butadienylen,

D ist aus C₂-C₆-Alkylen oder C₂-C₆-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

E ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin oder Morpholin ausgewählt,

G ist ausgewählt aus Benzyl, Phenethyl, Fluorenylmethyl, Anthrylmethyl, Diphenylmethyl, Fluorenyl oder Dihydrodibenzocycloheptenyl, Furylmethyl, Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylmethyl, Benzothienylmethyl, Chinolylmethyl, Phenylthienylmethyl, Phenylpyridylmethyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl; Acetyl, Pivaloyl, Phenylacetyl, Diphenylacetyl, Diphenylpropionyl, Naphthylacetyl, Benzoyl, Naphthoyl, Anthrylcarbonyl, Oxofluorenylcarbonyl, Oxodihydroanthrylcarbonyl oder Dioxodihydroanthrylcarbonyl; Furoyl, Pyridylcarbonyl, Chromonylcarbonyl, Chinolylcarbonyl;

Naphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonyl, Benzyl-phenylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-1-carbonyl, Dihydrodibenzazepin-N-carbonyl, Tetrahydro-chinolinyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzo-azepinyl-N-carbonyl;

Methansulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Toluolsulfonyl, Naphthylsulfonyl, Chinolinsulfonyl, und Diphenylphosphinoyl,

wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxyl, das ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino, wobei zwei benachbarte Gruppen in dem Ring oder Ringsystem über eine Methylenedioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

In besonders bevorzugter Weise handelt es sich bei den vorstehend definierten erfindungsgemäß eingesetzten Cancrostatika oder Tumorinhibitoren um substituierte Pyridylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel (Ia) in Form der folgenden Verbindungen:

N-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-[1-(2-Phenylethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propion-amid;

N-[2-[1-(4-Phenylbutyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-[1-(4-Hydroxy-4-phenylbutyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid,
N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-{4-[1-(2-Phenylethyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-{4-[1-(4-Biphenylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-{4-[1-(1-Naphthylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-{4-[1-(9-Anthrylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-{4-[1-(Cyclohexylphenylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-{4-[1-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;
N-(4-{1-[Bis-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperidin-4-yl}-butyl)-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-(4-{1-[Bis-(2-chlorophenyl)-methyl]-piperidin-4-yl}-butyl)-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(2-fluor-pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(6-fluor-pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;
N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid•Dihydrochlorid oder das
N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid Methansulfonat.

Eine weitere bevorzugte Gruppe in dieser Reihe stellen die folgenden Verbindungen dar:

N-[4-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-(1-Benzoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-(1-Diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-(1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-[1-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-(4-[1-[Bis-(2-chlorphenyl)-methyl]-piperidin-4-yl]-butyl)-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-[1-(Phenylpyridin-3-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;
N-[4-[1-(9H-Fluoren-9-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(1-Naphthylamino-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylamino-carbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(10,11-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylphosphinoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(2-fluorpyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(5-fluorpyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-2-fluor-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-2,2-difluor-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-5-(pyridin-3-yl)-pentansäureamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-pentansäureamid;

N-[4-(1-Diphenylmethyl-piperidin-4-yl)-butyl]-N-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethyl-piperidin-4-yl)-butyl]-2-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionamid und das

N-[4-(1-Diphenylmethyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid.

Ferner ist die folgende Gruppe von Verbindungen ebenfalls in dieser Reihe bevorzugt:

N-[4-(1-Methylsulfonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-[1-(1-Naphthylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-[1-(10,11-Dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylphosphinoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Acetyl piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylacetyl piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(3,3-Diphenylpropionyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-{4-[1-(Phenylpyridin-3-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-{4-[1-(Phenylpyridin-4-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-{4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-{4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[7-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-heptyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[8-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-octyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid oder das

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid.

Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung besteht in der Verwendung der folgenden, ebenfalls unter die obenstehende allgemeine Formel (I) fallende Stoffgruppe gemäß der engeren allgemeinen Formel, hierin mit Formel (Ia) bezeichnet und die oben dargestellt ist. Diese Stoffgruppe betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia), worin

R¹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;

R², R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff bedeuten;

k die Bedeutung 0 aufweist,

A ausgewählt ist aus

Ethylen, Propylen oder Butylen, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy oder ein oder zwei Fluoratome; oder

OCH₂, SCH₂;

Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;

D ausgewählt ist aus

C₂-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy;

C₄-C₆-Alkenylen;

C₄-C₆-Alkinylen; oder

C₂-C₆-Alkylen, C₄-C₆-Alkenylen oder C₄-C₆-Alkinylen, worin ein oder zwei Methyleneinheiten durch O, NH, CO oder SO₂ isoster ersetzt sind;

E ausgewählt ist aus

Piperazin oder Hexahydro-1,4-diazepin;

G ausgewählt ist aus

Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Diphenylmethyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthylmethyl, Fluorenyl, Fluorenylmethyl, Anthrylmethyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl; Furylmethyl, Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylmethyl, Benzothienylmethyl, Chinolylmethyl, Phenylthienylmethyl, Phenylpyridylmethyl, Benzocycloheptapyridinyl, Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzooazepinyl, Dihydrobenzopyridodiazepinyl; Formyl, Acetyl, Pivaloyl, Phenylacetyl, Diphenylacetyl, Diphenylpropionyl, Naphthylacetyl, Benzoyl, Naphthoyl, Oxofluorenylcarbonyl, Oxodihydroanthrylcarbonyl, Dioxo-dihydroanthrylcarbonyl, Furoyl, Pyridylacetyl, Pyridyl-

carbonyl, Chromonylcarbo-nyl, Chinolylcarbonyl; Phenylylaminocarbonyl, Naphthylaminocarbonyl, Tetrahydronaphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonyl, Benzylphenylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-N-carbonyl, Isoindolin-N-carbonyl, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonyl, Carbazolyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzoazepinyl-N-carbonyl, Dihydrodibenzoazepin-N-carbonyl, Dihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonyl, Oxodihydrobenzopyrido-azepinyl-N-carbonyl; Methansulfonyl, Tolylsulfonyl, Naphthylsulfonyl, Cholinsulfonyl und Diphenylphosphinoyl,

wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen, die ausgewählt sind aus

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkyl-amino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe **G** durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, die ausgewählt sind aus

Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino.

Aus der vorstehend definierten Gruppe werden erfindungsgemäß bevorzugt folgende piperazinylsubstituierte Stoffe gemäß der allgemeinen Formel (I) eingesetzt:

N-[4-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-3-hydroxybutyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-propoxy]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Diphenylmethyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-sulfonyl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[2-[2-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(4-{4-[Bis-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-ynyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-{4-[4-(4-Carboxyphenyl-phenylmethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(4-{4-[(4-Aminophenyl)-phenylmethyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid; N-{5-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-{6-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; 3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid; 3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid; N-{4-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid; N-[5-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[6-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid; N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-diensäureamid; N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid; N-[5-(4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl)-pentyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[6-(4-(10,11-Dihydro-

5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-dien-säureamid; N-[4-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-butyl-3-pyridin-3-yl-propionamid; N-[2-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Diphenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(2-Aminobenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(4-Carboxybenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(Biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(9-Oxo-9H-fluoren-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(Furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(Naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid; N-[4-[4-(Diphenylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(Naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Diphenylphosphinonyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie N-[4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

Ferner stellt erfindungsgemäß der Einsatz der folgenden Gruppe von Stoffen gemäß der allgemeinen, oben dargestellten Formel (Ia) eine weitere bevorzugte Ausgestaltung dar. Bei diesen Verbindungen weisen die Substituenten die folgenden Bedeutungen auf:

R¹ ist ausgewählt aus

Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;
R², R³ und R⁴ bedeuten jeweils Wasserstoff;
k bedeutet 0,
A ist ausgewählt aus
Ethylen, Propylen oder Butylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder ein oder zwei Fluoratome, oder OCH₂ oder SCH₂;
Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;
D ist ausgewählt aus
C₄-C₆-Alkylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, C₄-C₆-Alkenylen, C₄-C₆-Alkinylen oder C₄-C₆-Alkylen, C₄-C₆-Alkenylen oder C₄-C₆-Alkinylen, worin ein oder zwei Methyleneneinheiten durch O, NH, CO oder SO₂ isoster ersetzt sind;
E bedeutet Piperidin;
G ist ausgewählt aus
Diphenylmethyl, Diphenylhydroxymethyl, Diphenylmethylen, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydronaphthyliden, Fluorenyl, Fluorenylid, Tetrahydrobenzocycloheptenyl oder Tetrahydrobenzocycloheptenyliden, Dihydrodibenzocycloheptenyl oder Dihydrodibenzocycloheptenyliden; gem. Diphenyl;
Phenyl-thienylmethyl, Phenylthienylmethylen, Phenylpyridylmethyl, Phenylpyridylmethylen, Tetrahydrochinalinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzocycloheptapyridinyl, Benzocycloheptapyridinyliden, Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Dihydrobenzocycloheptapyridinyliden, Dihydrodibenzooxepinyl, Dihydrodibenzooxepinyliden, Dihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyliden, Dihydrobenzothienothiepinyl oder Dihydrobenzothienothiepinyliden;
Indolyl, Oxbenzoimidazolyl, Oxbenzothiazolyl, Benzo-

isothiazolyl oder Benzotriazolyl;
Dibenzylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-N-carbonyl, Isoindolinyl-N-carbonyl, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzoazepinyl-N-carbonyl, Carbazolyl-N-carbonyl, Dihydrodibenzoazepinyl-N-carbonyl oder Oxodihydrobenzopyridodiazepinyl-N-carbonyl;
Diphenylmethylamino, Diphenylmethyl-methylamino, Dibenzylamino, Benzylphenylamino oder Triphenylmethylamino;
Acetylamino, Pivaloylamino, Phenylacetylamino, Diphenylacetylamino, Diphenylpropionylamino, Naphthylacetylamino, Benzoyleamino, Benzylmethylamino, Naphthoylamino oder Oxofluorenylcarbonylamino;
Furoylamino, Pyridylacetylamino oder Pyridylcarbonylamino;
Benzylaminocarbonylamino, Naphthylmethylaminocarbonylamino, Indanylaminocarbonylamino, Tetrahydronaphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonylamino, Phenylaminocarbonylamino, Naphthylaminocarbonylamino, Benzylphenylaminocarbonylamino oder Diphenylaminocarbonylamino;
Indolinyl-N-carbonylamino, Isoindolinyl-N-carbonylamino, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonylamino, Tetrahydrobenzoazepinyl-N-carbonylamino, Carbazolyl-N-carbonylamino, Dihydrophenanthridinyl-N-carbonylamino, Dihydrodibenzoazepin-N-carbonylamino, Dihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonylamino oder Oxodihydrobenzopyridodiazepinyl-N-carbonylamino;
Methansulfonylamino, Tolylsulfonylamino, Naphthylsulfonylamino oder Diphenylphosphinoylamino;
Diphenylmethyloxy oder Diphenylphosphinoyloxy,

wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkyl-amino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und, im Falle zweier benachbarter Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und wobei

Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe G durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus

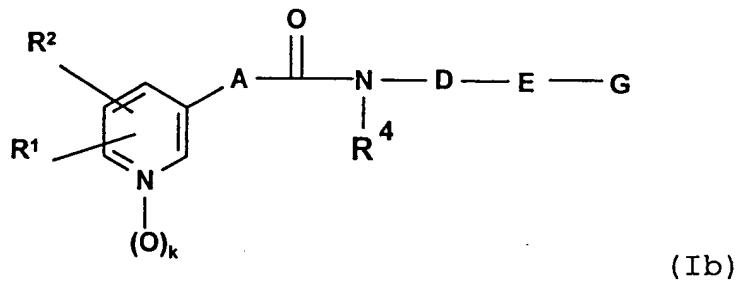
Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxy-carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino; sowie die Salze, Isomere und Tautomere der vorstehend definierten Verbindungen sowie ggf. deren Gemische.

Unter dieser Gruppe werden erfindungsgemäß vorzugsweise die folgenden piperidylsubstituierten Derivate gemäß der allgemeinen Formel (I) eingesetzt:

N-[4-(4-Phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acryl-amid; N-[4-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzimid-azol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Benzotriazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-(Hydroxy-diphenylmethyl)-piperidin-1-yl]-butyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid; N-[4-(4,4-Diphenyl-piperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-[4-

(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-ylpropionamid·Dihydrochlorid/Semi-isopropanol; N-{4-[4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl}-5-pyridin-3-yl-pantanamid; N-{4-[4-(4,9-Dihydro-thieno[2,3-b]-benzo[e]thiepin-4-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid; N-{4-[4-(4,9-Dihydro-thieno[2,3-b]-benzo[e]thiepin-4-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Diphenylphosphinoyloxy)piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie N-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft eine Gruppe von Verbindungen gemäß der ebenfalls unter den Umfang der obenstehend angegebenen Formel (I) fallenden allgemeinen Formel, hierin als Formel (Ib) bezeichnet



worin die bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ ist ausgewählt aus

Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;

R² und **R⁴** bedeuten Wasserstoff;

k bedeutet 0,

A ist ausgewählt aus

Ethylen oder Butylen, gegebenenfalls substituiert durch

Hydroxy oder ein oder zwei Fluoratome, oder

OCH₂, SCH₂,

Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;

D ist ausgewählt aus

C₄-C₆-Alkylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy;

C₄-C₆-Alkenylen;

C₄-C₆-Alkinylen; oder

C₄-C₆-Alkylen, C₄-C₆-Alkenylen oder C₄-C₆-Alkinylen, worin ein oder zwei Methyleneneinheiten isoster ersetzt sind durch O, NH oder CO;

E stellt eine Einfachbindung dar,

G ist ausgewählt aus

monocyclischen Imiden wie Succinimid, Maleinimid, Glutarimid, Imidazolidindion, Imidazolidintron, Thiazolidin-dion, Oxazolidindion, Piperazin-2,6-dion, Hexahydrodiazepin-2,7-dion;

anellierten bicyclischen Imiden wie Phthalimid, Homophthalimid, Pyridin-2,3-dicarbonsäureimid, Pyridin-3,4-dicarbonsäureimid, Isatosäureimid;

anellierten tricyclischen Imiden wie Naphthalin-1,2-dicarbonsäureimid, Naphthalin-2,3-dicarbonsäureimid, 1,8-Naphthalimid, Diphenosäure-imid;

anellierten tetracyclischen Imiden wie 7,8-Dihydroacenaphthen-2(6H)-on-1,8a-dicarbonsäureimid, Anthracen-2,3-dicarbonsäureimid, Anthracen-1,9-dicarbonsäureimid, Phenanthren-9,10-dicarbonsäureimid,

überbrückten mehrcyclischen Imiden wie Bicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-imid, 7-Oxa-bicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-imid, Benzobicyclo[2.2.2]-

octan-2,3-dicarbonsäure-imid, Dibenzobicyclo[2.2.2]-octan-2,3-dicarbonsäure-imid; und spirocyclischen Imiden wie Spiro[dioxoimidazolidin-indan], Spiro[dioxoimidazolidin-piperidin], Spiro[dioxoimidazolidin-oxoindolin] und Spiro[dioxoimidazolidin-tetrahydronaphthalin],

wobei diese cyclischen Imide substituiert sein können durch eine bis vier gleiche oder verschiedene Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus

Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Ethoxy, tert-Butoxy, Trifluormethoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, Pyridylthio, Phenylsulfonyl, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxy carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Aminomethyl, Dimethylamino, Diethylamino, Phenylamino, Pyridylamino; Benzyl, Benzyldien, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Diphenylmethyl, Diphenylmethylen, Triphenylmethyl, Phenyl, Naphthyl; Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydrodiazepinyl; Furyl, Furylmethyl, Thienyl, Thienylmethyl, Thiazolyl, Thiazolylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl; Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolylmethyl, Oxodihydro-indolyl, Benzoimidazolyl, Benzoimidazolylmethyl, Oxodihydro-benzoimidazolyl, Benzoazazolyl, Oxodihydrobenzoazazolyl, Benzothiazolyl, Oxodihydrobenzothiazolyl, Chinolinyl, Chinolinylmethyl, Oxodihydrochinolinyl, Isochinolinyl, Oxodihydroisochinolinyl,

und wobei Aryl- und Heteroarylreste als Substituenten der cyclischen Imide ihrerseits substituiert sein können durch eine bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen ausgewählt aus

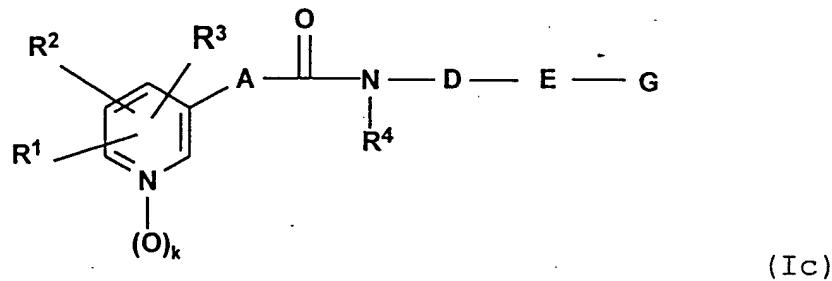
Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cyclo-alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₂-C₇-Carboxyalkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, im Falle zweier benachbarter Reste, Methylendioxy.

Unter dieser Stoffgruppe sind bei der erfindungsgemäßen Verwendung folgende imidsubstituierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt:

N-[4-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(2,6-Dioxo-4-phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(1,3-Dioxo-4,5,6,7-tetraphenyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(3-Benzyl-2,4,5-trioxo-imidazolidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(1,3,10-Trioxo-1,4,5,6,10,10a-hexahydro-acenaphtho-[1,8a-c]pyrrol-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(2,5-Dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(2,5-Dioxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[3-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(3-Pyridin-3-yl-acroylamino)-butyl]-2,3:5,6-dibenzobicyclo[2.2.2]octan-7,8-dicarbonsäure-imid; N-[4-(5-Benzyliden-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4-Benzyl-2,6-dioxopiperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[6-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-di-

hydropyrrol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid; N-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-(1-oxidopyridin-3-yl)-acrylamid; N-[6-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[2-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie N-[4-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

Ferner ist eine erfindungsgemäß eingesetzte Gruppe von Verbindungen gemäß der ebenfalls unter die obige breitere allgemeine Formel (I) fallenden allgemeinen Formel, hierin als allgemeine Formel (Ic) bezeichnet:



mit den folgenden Substituentenbedeutungen bevorzugt:

- R¹** ist ausgewählt aus
Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl, Ethylthio;
- R², R³ und R⁴** bedeuten Wasserstoff;
- k** bedeutet 0,
- A** ist ausgewählt aus Ethylen oder Butylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder ein oder zwei Fluoratome, oder
OCH₂, SCH₂;
Ethenylen oder 1,3-Butadienylen;
- D** ist ausgewählt aus

C₃-C₈-Alkylen, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder Phenyl; C₃-C₈-Alkenylen, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl; C₃-C₈-Alkinylen; oder C₃-C₈-Alkylen, C₃-C₈-Alkenylen oder C₃-C₈-Alkinylen, in denen ein oder zwei Methyleneneinheiten isoster ersetzt sind durch O, NH oder CO;

E ist eine Einfach- oder Doppelbindung;

G ist ausgewählt aus

Cyclopentylphenylmethylen, Cyclohexylphenylmethyl, Cyclohexylhydroxyphenylmethyl, Diphenylmethyl, Diphenylhydroxymethyl, Diphenylmethylen, Diphenylethyl, Diphenylhydroxyethyl, Diphenylethylen, Triphenylmethyl, Triphenylethyl, Triphenylhydroxyethyl, Triphenylethylen, Naphthylmethyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Hydroxytetrahydronaphthyl, Tetrahydronaphthyliden, Fluorenyl, Hydroxyfluorenyl, Fluorenylid, Tetrahydrobenzocycloheptenyl, Hydroxytetra-hydrobenzocycloheptenyl, Tetrahydrobenzocycloheptenyliden, Dihydridobenzocycloheptenyl, Hydroxydihydridobenzocycloheptenyl, Dihydridobenzocycloheptenyliden;

Phenylthienylmethyl, Phenylthienylhydroxymethyl, Phenylthienylmethylen, Dithienylmethyl, Dithienylhydroxymethyl, Dithienylmethylen, Phenylfurylmethyl, Phenylfurylhydroxymethyl, Phenylfurylmethylen, Phenylpyridylmethyl, Phenylpyridylhydroxymethyl, Phenylpyridylmethylene; Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzocycloheptapyridinyl, Benzocycloheptapyridinyliden, Dihydrobenzocycloheptapyridinyl, Dihydrobenzocycloheptapyridinyliden, Dihydridobenzooxepinyl, Dihydridobenzoxepinyliden, Dihydridobenzothiepinyl, Dihydridobenzothiepinyliden;

Phenylpyrrolyl, Diphenylpyrrolyl, Phenylthienyl, Diphenylthienyl, Phenylpyrazolyl, Diphenylpyrazolyl, Phenylimidazolyl, Diphenylimidazolyl, Phenylpyridyl, Diphenylpyridyl, Indolyl, Oxoindolinyl, Benzoimidazolyl, Oxobenzoimidazolyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzoaxazolyl, Oxobenzoaxazolyl, Benzotriazolyl;

Diphenylmethylamino, Diphenylmethyl-methylamino, Dibenzylamino, Benzylphenylamino, Cyclohexylphenylamino, Triphenylmethylamino, Biphenylamino, Diphenylamino; N-Indolinyl, N-Isoindolinyl, N-Tetrahydrochinolinyl, N-Tetrahydrobenzazepinyl, N-Phenyltetrahydrobenzoazepinyl, N-1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthenyl, N-1H,3H-Benz[de]-isochinolinyl, N-Dihydrodibenzoazepinyl; Diphenylmethyloxy, Diphenylmethylthio; Diphenylacetylamino, Diphenylacetylphenylamino, Diphenylpropionylamino, Diphenylacryloylamino, Naphthylacetylamino, Furoylacrylamino, Benzoylamino, Naphthoylamino, Oxo-fluorenylcarbonylamino, Furoylamino;

Diphenylmethylaminocarbonylamino, Dibenzylaminocarbonylamino, Naphthylmethylaminocarbonylamino, Dibenzylaminocarbonylamino, Biphenylaminocarbonylamino, Naphthylaminocarbonylamino, Benzylphenylaminocarbonylamino, Diphenylaminocarbonylamino; Diphenylaminocarbonylphenylamino; Diphenylfurylaminocarbonylamino, Indolinyl-N-carbonylamino, Isoindolinyl-N-carbonylamino, 1H,3H-Benzo[de]isochinolinyl-N-carbonylamino, Tetrahydrobenzoazepinyl-N-carbonylamino, Phenyltetrahydrobenzoazepinyl-N-carbonylamino, Dihydrodibenzoazepin-N-carbonylamino, Dihydrobenzopyridoazepinyl-N-carbonylamino;

Tolylsulfonylamino, Naphthylsulfonylamino, Diphenylphosphinoylamino und Diphenylphosphinoyloxy,

und wobei aromatische Ringsysteme in **G** unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Gruppen ausgewählt aus

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Phenylthio, Sulfo, Carboxy, C₂-C₇-Carboxyalkyl, C₃-C₇-Carboxy-alkenyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Aminoalkyl, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino und, für zwei benachbarte Reste am aromatischen Ring, Methylendioxy, und

wobei Alkyl- und Cycloalkylreste in der Gruppe **G** substituiert sein können durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Gruppen, ausgewählt aus

Hydroxy, Carboxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino und Di-(C₁-C₆-alkyl)amino.

Unter der vorstehend definierten Stoffgruppe stellen folgende Derivate besonders bevorzugte, erfindungsgemäß eingesetzte Verbindungen dar:

N-[8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-octyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid-Hydrochlorid; N-[6-(3,3-Diphenylureido)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(8,8-Diphenyloctyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(8-Hydroxy-8,8-diphenyloctyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(3,3-Diphenylureido)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(1H,3H-Benzoz[e]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[6-(10,11-Dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl-amino)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; 3-Pyridin-3-yl-N-[6-(tosyl-amino)-hexyl]-acrylamid; N-[4-(1,1-Dioxo-1-thia-2-aza-ace-naphthylen-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(6-Hydroxy-6,6-diphenylhexyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(6,6-Diphenyl-hex-5-enyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(4,5-Diphenylimidazol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(trans-2-Phenylcyclopropylcarbonylamino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(5-Hydroxy-5,5-diphenyl-pentyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(7-Phenylheptyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-(4-Diphenyl-acetylaminobutyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid; N-[4-(Benzhydrylamino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie das N-(4-{{2-(Benzhydrylmethylamino)-ethyl}-methylamino}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid.

Auch bei den verschiedenen vorstehend aufgeführten Gruppen von Verbindungen können die Stoffe in Form ihrer pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen, wobei bevorzugte Beispiele für Additionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate und Additionssalze organischer Säuren bevorzugt Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methylsulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate darstellen. Diese Verbindungen können ggf. auch als Hydrate oder andere Solvate vorliegen.

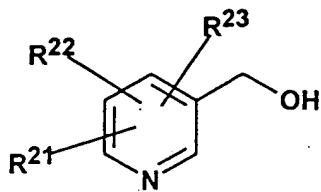
Dies gilt in gleicher Weise auch für die Stereoisomere, welche die cis- und trans-Isomeren sowie E- und Z-Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, insbesondere in dem Falle, daß D eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstige Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, in ggf.

reiner Form oder als deren racemische und/oder nichtrace-mische Mischungen miteinschließen.

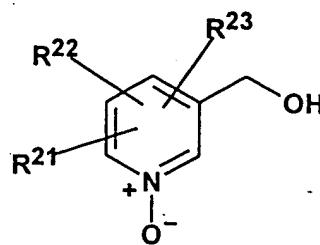
Eine Vielzahl von Stoffen gemäß der allgemeinen Formel (I) sind in den Publikationen PCT/EP97/03243=WO97/48695 mit der Priorität DE 196 24 704.7, PCT/EP97/03245=WO97/48696 mit der Priorität DE 19624 659.8 und PCT/EP97/03244=WO97/48397 mit der Priorität DE 196 24 668.7 hinsichtlich ihrer auch vorlie-gend angesprochenen bekannten Verwendungen wie auch ihrer Herstellung vorbeschrieben. Die übrigen Verbindungsgruppen der Stoffe gemäß der allgemeinen Formel (I) sind Gegenstand der im Vergleich zum vorliegenden Anmeldegegenstand älteren (d.h. am vorliegenden Anmeldetag noch nicht veröffentlichten), prioritätsbegründenden Patentanmeldungen DE-19756212.4 vom 17.12.1997, DE-19756235.3 vom 17.12.1997, DE-19756236.1 vom 17.12.1997 und DE-19756261.2, ebenfalls vom 17.12.1997, wobei die darin beschriebenen Verbindungen durch nämlichen pharmakologischen, vorzugsweise cancerostatischen Wirkungen ausgezeichnet sind.

Die Herstellung der unter die allgemeine Formel(I) fallenden Stoffe wie auch deren Untergruppen gemäß obigen allgemeinen Formeln (Ia) bis (Ic) ist der Fachwelt wohlbekannt. Nähere Einzelheiten zu den Herstellungsverfahren in Form von soge-nannten Analogieverfahren, den dazu benötigten Ausgangsprodukten (Edukten) und Zwischenprodukten (Intermediaten) sind in den vorstehend genannten PCT- bzw. DE-Patentanmeldungen of-fenbart.

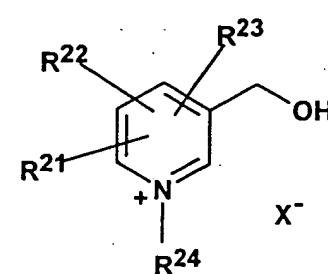
Als Stoffe mit Vitamin PP - Wirkung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) bis (IIb)



(II)

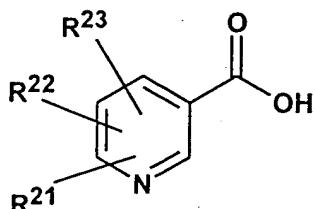


(IIa)

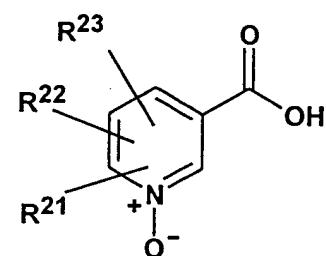


(IIb)

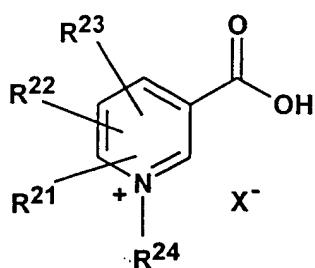
sowie Verbindungen der Formeln (III) bis (IIIC)



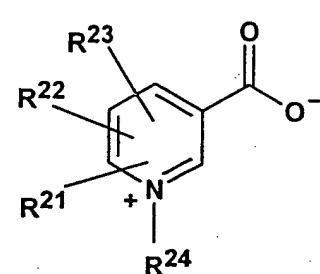
(III)



(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

appliziert bzw. diese enthaltende Arzneimittel hergestellt, wobei in den vorstehenden allgemeinen Formeln

R21 ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyloxy, Alkylthio oder Aminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₇-Al-

kanoyloxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Aminoalkyl, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, insbesondere C₁-C₆-Alkylamino oder C₂-C₁₂-Dialkylamino, Formyl, Alkoxy carbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder Dialkylaminocarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl oder C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonyl und Carboxy;

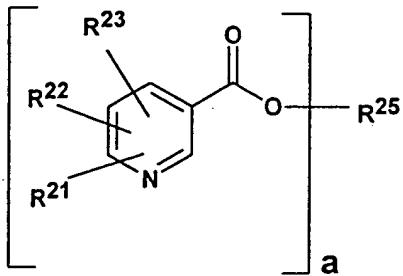
R²² ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Halogen, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyloxy oder Aminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy oder C₁-C₆-Aminoalkyl, Amino, Alkoxy carbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und Carboxy;

R²³ ausgewählt ist aus
Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, und Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl;

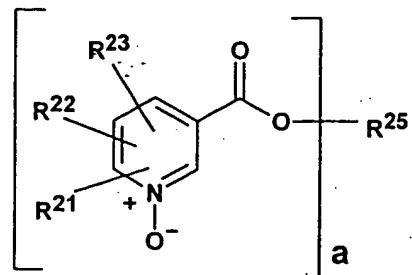
R²⁴ ausgewählt ist aus
Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkyl oder C₂-C₆-Alkoxyalkyl und Aralkyl, insbesondere Benzyl;

x- ein einwertiges, nichtbasisches Anion bedeutet, ausgewählt aus
Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat, Tetrafluorborat, Dihydrogenphosphat und Acetat, wobei

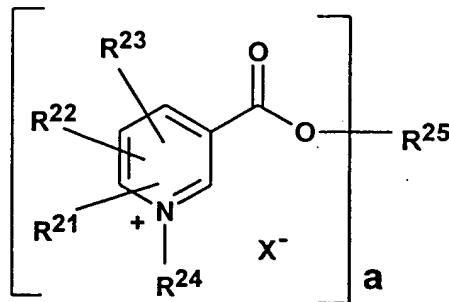
ggf. auch Ester der Verbindungen gemäß der Formel (III) in Form der folgenden allgemeinen Formel (IV), ihre N-Oxide (gemäß Formel IVa), oder quartären Salze (gemäß Formel IVb), mit ein- bis sechswertigen Alkoholen oder Aminoalkoholen,



(IV)



(IVa)



(IVb)

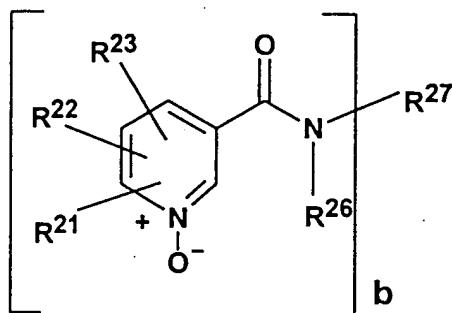
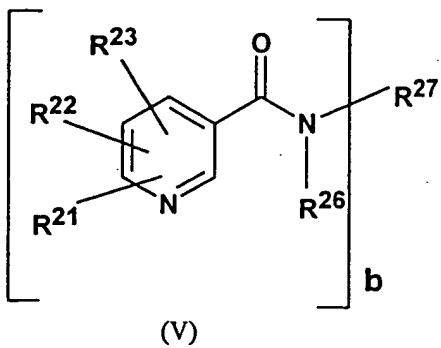
eingesetzt werden können, worin

R²¹ bis **R²⁴** und **X⁻** die vorstehenden Bedeutungen haben,

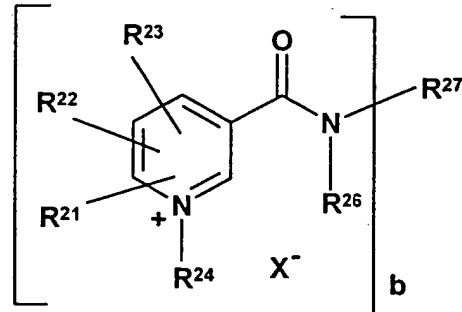
a die Zahl 1 bis 6 bedeuten kann, und der zugrundeliegende Alkohol **R^{25(OH)}a** ausgewählt ist aus

einwertigen, geradkettigen oder verzweigten, primären, sekundären oder tertiären C₁-C₁₀-Alkanolen oder ω -Di-alkylaminoalkanolen oder Benzylalkohol, zweiwertigen, geradkettigen oder verzweigten C₂-C₁₀-Glycolen, ein- oder zweiwertigen C₅-C₇-Cycloalkanolen bzw. -diolen, Cycloalkylmethanolen oder gesättigten Heterocyclomethanolen wie Tetrahydrofurylmethanol, drei-, vier-, fünf- oder sechswertigen, geradkettigen oder verzweigten oder cyclischen Alkoholen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen wie Glycerin, 2,2-Bis(hydroxymethyl)-octanol-1, Erythrit, Pentaerythrit, Aräbit, Xylit, Sorbit, Mannit, Isosorbit, Tetra(hydroxymethyl)cyclohexanol oder Inosit,

wobei ferner ggf. auch die Amide der folgenden Formeln (V) bis (Vb) mit Ausnahme des 6-Aminonicotinamids, abgeleitet von den jeweils freien Säuren der vorstehenden allgemeinen Formeln (III) bis (IIIC), ihre N-Oxide oder quartären Salze, mit ein- oder zweiwertigen Aminen oder Hydroxyalkylaminen eingesetzt werden können:



(Va)



(Vb)

worin

R²¹ bis **R²⁴** und **X⁻** die vorstehenden Bedeutungen haben,

b die Zahl 1 oder 2 darstellen kann und in dem Falle,
daß **b** = 1, die Reste

R²⁶ und **R²⁷** unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminoalkyl
oder Dialkylaminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-

Hydroxyalkyl, C₃-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Aminoalkyl oder C₄-C₁₂-Dialkylaminoalkyl und Carboxymethyl,
und in dem Falle, daß b = 2, der Rest

R²⁶ die vorstehenden Bedeutungen hat und der Rest

R²⁷ ausgewählt ist aus

Alkylen, insbesondere C₂-C₁₀-Alkylen oder C₅-C₁₀-Alkylen, in dem eine Methylengruppe isoster durch O, NH oder N-Alkyl ersetzt ist;

und/oder je nach molekularen Bindungseigenschaften der Verbindungen gemäß den vorstehenden Formeln (II) bis (Vb) deren Säureadditionssalze, anionischen Salze, ihre N-Oxide, insbesondere gemäß den Formeln (IIa) und (IIIa) und quartären Pyridiniumsalze, insbesondere gemäß den Formeln (IIb), (IIIb) und (IIIc), ggf. auch analoge Thioxoderivate gemäß den allgemeinen Formeln (II) bis (Vb), ggf auch eine Vorläuferverbindung („Prodrug“) eingesetzt wird, die in vivo zu einem Stoff mit Vitamin PP - Wirkung metabolisiert werden kann, oder andere, durch die vorstehenden Substituenten nicht definierte, pharmakologisch annehmbare Ester oder sonstige Derivate mit pharmakokinetisch verwertbarer Vitamin PP-Wirksamkeit.

Ebenso sind deren je nach chemischer Struktur möglichen Stereoisomeren, die cis- und trans-Isomeren sowie E- und Z-Isomeren einschließlich der Enantiomeren, Diastereomeren und sonstiger Isomeren in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nichtracemische Mischungen miteingeschlossen, sowie die Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen sowie die entsprechenden pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen. Darüber hinaus sind auch beispielsweise Säureadditionssalze der vorstehenden Verbindungen mit organischen

Säuren wie Acetate, Ascorbate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate oder anorganischen Säuren wie Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate einschließlich ihrer Hydrate und Solvate sowie die anionischen Salze, wie Alkali- und Erdalkalischalte wie die Natrium-, Kalium- oder Magnesium- und Calciumsalze und andere Salze wie Aluminiumsalze miteingeschlossen.

In besonders bevorzugter Weise werden als Vitamin PP wirksame Stoffe die Nikotinsäure und/oder das Nikotinamid eingesetzt werden.

Bevorzugterweise werden erfindungsgemäß Stoffe mit Vitamin PP-Wirksamkeit bzw. entsprechende Prodrugs beispielsweise in Form folgender Verbindungen verwendet, die zum Teil unter die allgemeine Formel (II) - (Vb) fallen, wie zum Beispiel das N¹-Alkylnicotinamid, wie z.B. das N¹-Methylnicotinamid oder N¹-Ethylnicotinamid, Nicotinsäurediethylamid, das Diethylaminoethylnicotinat, Fructofuranose-1,3,4,6-tetranicotinat, Butoxyethylnicotinat, 2-Diethylaminoethyl-p-nicotinamido-benzoat, Nicotinoyl-Procain, N-[3-[4-(p-Fluor-phenyl)-1-piperazinyl]-1-methylpropyl]-nicotinamid, der Nicotinyl-alkohol (Pyridinmethanol), das Tetrahydrofurfurylnicotinat, 2-Hexyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandioltrinictonat, 3-[α -(p-Chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-propylnicotinat, N-(α -Methyl-phenethyl)-nicotinamid, N-(1,2-Diphenylethyl)-nicotinamid, Morphindinictonat, 4-Nicotinamido-1,5-dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolon, N-(2-Hydroxyethyl)-nicotinamid, ggf. als Nitrat, der 3-Pyridylmethylester der 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropiansäure, das 1-(p-Chlorphenyl)-isobutylnicotinat, die 5-Methoxy-2-methyl-1-nicotinoylindol-3-essigsäure, das N-(2-Hydroxymethyl)-nicotinamido-2-(p-chlorphenoxy)-2-methylpropiat, N-(Hydroxymethyl)-nicotinamid, Nicotindiethylamid-N¹-

methylhydroxid, 4-Nicotinoylmorpholin, 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on-17-nicotinat, Östradiol-17-nicotinat-3-propionat, 4-(6,7-Dimethoxy-1-isochinolylmethyl)-o-phenylendinicotinat, trans-3,3,5-Trimethylcyclohexylnicotinat, 1,10-Bis-(2-nicotinoyloxyethylthio)-decan,

4,5-Epoxy-3-methoxy-N-methyl-7-morphinen-6-ylnicotinat,

4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ylnicotinat,

4,5-Epoxy-17-methylmorphin-7-en-3,6-diyldinicotinat,

17-Allyl-4,5-epoxymorphin-7-en-3,6-diyldinicotinat,

2,3-Dihydroxypropyl-2-(3-chlor-o-toluidino)-nicotinat,

2-Morpholinoethyl-2-(α , α , α -trifluor-m-toluidino)-nicotinat, die 2-(1,3-Dichloranilino)-nicotinsäure, das 3-Pyridylmethanolnicotinat, 3-Hydroxymethylpyridin, ggf. in Form des Nicotinyltartrats oder Nicotinylmaleats, Acetamidophenylnicotinat, N-(α -Methylphenethyl)-thionicotinamid,

N-(2,3-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-nicotinamid,

N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-nicotinamid, die 4-(3-Trifluormethylanilino)-nicotinsäure,

2-(3-Chlor-o-toluidino)-nicotinsäure, 2-(2-Methyl-3-trifluor-methylanilino)-nicotinsäure, 2-(2,3-Xylidino)-nicotinsäure,

2-(2,6-Xylidino)-nicotinsäure, die 2-(p-Butylanilino)-nicotinsäure, das 2-Hydroxy-2',6'-nicotinoxylidid, N-(2,3-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)- α -nicotinamido-acetamid, N-(1,2-Diphenylethyl)-nicotinamid, N-(1-Phenyl-heptyl)-nicotinamid, Nicotinamidadenindinucleotid, oder das N-[N-Iso-propyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-aminomethyl]-nicotinamid.

Als weitere, teilweise bereits unter den vorstehend beispielhaft erwähnten Stoffen genannte Verbindungen oder entsprechenden Prodrugs seien als besonders bevorzugte Substanzen mit Vitamin PP-Wirksamkeit, die unter die all-

gemeine Formel (II) - (Vb) fallen, seien die folgenden genannt:

das Ethanolaminsalz, Natriumsalz, Aluminiumsalz oder Magnesiumsalz der Nicotinsäure, das (RS)-7-{2-Hydroxy-3-[2-hydroxyethyl]-methylamino]-propyl}-theophyllinsalz der Nicotinsäure, das N-Oxid der Nicotinsäure, der Methyl-, Ethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Aminoethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2-Butoxyethyl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Pyridinylmethyl-, Hexyl, 2-Diethylaminoethyl-, Benzyl-, Oxyethyl-theophyllin-, 1-(4-chlorphenyl)-2-methylpropyl-, 2-[2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-1-oxopropoxy]-ethyl-, 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-chroman-6-yl- oder der 3,3,5-Trimethylcyclohexylester der Nicotinsäure, das Dinicotinat des 7-(2,3-Dihydroxypropyl)-theophyllins, das Trinicotinat des 2-Hexyl-2-hydroxymethyl-1,3-propantriols, das Tetranicotinat des Pentaerythrins, das 1,3,4,6-Tetranicotinat der D-Fruktofuranose, das 1,1,3,3-Tetranicotinat des 2-Hydroxy-1,1,3,3-cyclohexantetramethanols, das 2',3',4',5'-Tetranicotinat des Riboflavins, das Hexanicotinat des Mesoinosits oder das Hexanicotinat des Sorbits, 2-Methyl-3-carbomethoxy-5-(1,2,3,4-tetranicotinoyloxybutyl)-furan, 8 β -[(5-Bromnicotinoyloxy)-methyl]-1,6-dimethyl-10 α -methoxy-ergolin, 3-Pyridincarbonsäuremethylestermethylethyldiethylhydroxid und ggf. dessen Iodid, 4-[(3-Pyridinylcarbonyl)-amino]-benzoësäure-2-(diethylamino)-ethylester, 7-(2-)-Hydroxyethyltheophyllin-nicotinat, 2-[2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-1-oxopropoxy]-ethylnicotinat, Nicotinsäuremethylethylethylethyldiethylhydroxid und ggf. als Prodrug ausüben oder lassen sich topisch, lokal oder regional als Pharmaka

Je nach spezieller, beispielsweise pH-abhängiger Pharmakokinetik und speziellem Metabolismus können die genannten Derivate einen verzögerten Effekt, ggf. als Prodrug ausüben oder lassen sich topisch, lokal oder regional als Pharmaka

mit zum Teil zusätzlichen pharmakologischen Effekten wie Durchblutungssteigerung, Analgetikum oder Morphiumantagonisten, insbesondere im Zusammenhang mit der erfindungsgemäß angesprochenen cancerostatischen Chemotherapie mit dem Ziel der Aufhebung oder Verringerung der Nebenwirkungen einsetzen.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung besteht in dem Einsatz von Tryptophan als Vitamin PP-Vorläuferverbindung, die in vivo zu einem Stoff mit Vitamin PP - Wirkung metabolisiert wird („Prodrug“).

Nach einer weiteren besonders bevorzugten erfindungsgemäßigen Ausgestaltung werden zusätzlich zu dem Stoffgemisch, bestehend aus einem Cancerostatikum, insbesondere einer Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) plus einer Verbindung mit Vitamin PP-Wirksamkeit noch ein oder mehrere von dem Tumorinhibitor gemäß der allgemeinen Formel (I) verschiedene cancerostatische oder immunsuppressive Stoffe eingesetzt. Das heißt, daß bei der erfindungsgemäßigen Verwendung der Vitamin PP-Verbindungen bzw. den erfindungsgemäßigen Kombinationen mit einem Gehalt an diesen Verbindungen können zusätzlich zu den Antitumorverbindungen, insbesondere solchen der allgemeinen Formel (I), noch weitere Cancerostatika, gegebenenfalls auch als alleinige, in der Chemotherapie applizierte Zytostatika oder Immunsuppressiva beispielsweise in Form der folgenden Stoffe oder Stoffgruppen in Betracht kommen können:

Alkylierende Zytostatika (Alkylanzien), beispielsweise Stickstofflostderivate, wie Cyclophosphamid, Trofosfamid, Ifosfamid, Melphalan, Mechlorethamin, Chlorambucil sowie Ethylenimin-Derivate (Aziridine) wie Thiotepa. Eine weitere alkylierende Verbindung wäre beispielsweise noch das Busulfan. Ferner zählen zu diesen beispielhaften alkylierenden Zytostatika das Carmustin, Lomustin oder Nimustin, die als

N-Nitroso-Harnstoff-Derivate zu dieser Stoffgruppe der Alkylanzien im weitesten Sinne gerechnet werden. Beispielsweise zählen dazu auch das Procarbazin und Dacarbazin. Zur Reihe der Alkylanzien sei hier noch auf Diaziquon, Hexamethylmelamin, Trimelamol oder Temozolamid verwiesen.

Beispiele für cancerostatische Antimetaboliten sind Folsäureantagonisten, wie das Methotrexat, Edatrexat, Trimetrexat oder dessen Ethylderivat 10-Ethyl-10-desaza-aminopterin sowie Purin- und Pyrimidinbasenantagonisten oder Antagonisten mit anderen Angriffspunkten, beispielsweise das 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin, 5-Fluorouracil, Floxuridin, Ara-C, Hydroxyurea, Desoxycoformycin, Triazofurin, Acivicin, PALA, Pyrazofurin sowie das Cytarabin, Vidarabin, Fludarabin, Desoxycoformycin, 2-Chlor-2'-desoxy-adenosin oder Tiazofurin.

Als Synergisten kommen in diesem Zusammenhang besonders die verschiedenen IFN-Verbindungen, IL2 oder das Leucovorin in Betracht.

Eine wichtige Gruppe von Cancerostatika stellen die Platinkomplexe wie das Cisplatin und Carboplatin dar. Eine gewisse Bedeutung als Cancerostatika haben die Pödophyllotoxine oder Epipodophyllotoxine als Antimitotika wie das Etoposid oder Teniposid erlangt. Dies gilt in ähnlicher Weise für die Vinca-Alkaloide, beispielsweise das Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Navelbin oder 17-Desacetylvinblastin.

Im erfindungsgemäßen Zusammenhang können auch kombinierbare cytostatisch wirksame Antibiotika in Betracht kommen, wie z.B. die Actinomycine, wie das Dactinomycin oder Actinomycin D, die Anthracycline, wie Daunorubicin, Doxorubicin, Rubidazon, Detorubicin, Epirubicin, Carminomycin, Aclacinomycin A, Marcellomycin, AD-32, THP-Doxorubicin, Esorubicin, Idarubicin, Menogaril, oder das Mitoxantron oder Bleomycin sowie das

Mitomycin C mit vergleichbaren antibiotischen Wirkungen. Dazu gehören auch Morpholinyldeivate mit den Bezeichnungen MRA, MRA-MO, MRA-CN oder MRD-nr-CN oder das Morpholinylanthracyclinderivat MX2.

Die Reihe der Cancerostatika aus verschiedenen Stoffgruppen lässt sich mit neueren Verbindungen wie L-Alanosin, Amonafide, Amsacrin, Mafosfamid, Bisantrone, Carbethimer, Desoxyspergualin, α -Difluormethylornithin, Mitolactol, Didemnin B, Echinomycin, Ellipticiniumacetat, Galliumnitrat, ggf. Cimetidin oder Retinoiden, Homoharringtonin, Razoxan, Indicin-N-oxid, Lonidamin, Menogaril, Mitiguazon, N-Methylformamid, Mitozolamid, Piritrexim, Spirogermanium, Spiromustin, Suramin, Taxol, Taxoter, Teroxiron, Hydroxyharnstoff, 1,2,4-Triglycidylurazol, L-Asparaginase, Lentinan, Vinzolidin oder radioaktiven Isotopen wie ^{32}P , ^{90}Y , ^{211}At oder ^{131}I , die zum Zwecke des Targetings jeweils an Antikörper gekuppelt sein können, fortsetzen.

Eine wichtige Gruppe von Cancerostatika stellen hormonelle Stoffe dar, d.h. Hormone selbst wie Androgene/ Antiandrogene, Glucocorticoide oder Östrogene/Antiöstrogene, Depotöstrogene, Gestagene sowie Hormonantagonisten/Hypothalamushormone, Östrogenrezeptorantagonisten oder Aromatasehemmer. Beispielsweise für derartige Stoffe seien u.a. die folgenden genannt: das Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, wie z.B. Stilbestrol, Diethylstilbestrol, Megestrol(acetat), Diethylstilbestroldiphosphat, Estradiol(undecylat), Gonadoliberin, Fosfestrol, Estramustin, Tamoxifen, Drostanolon(propionat), Fluoxymesteron, Testolacton, Aminoglutethimid, Mitotan, Medroxiprogesteron(acetat) Flutamid, Megestrol(acetat), Aminoglutethimid, 4-Hydroxyandrostendion, Plumestan, Exemestan, Pyridoglutethimid, Fadrazol, Arimidex, Vorazol, Flutamid, Cyproteron, Mifepriston, Hydroxyprogesteron, Progesteron

oder Ethinylestradiol,

Zur immunsuppressiven Therapie können beispielsweise das Cyclosporin eingesetzt werden, wobei aber auch Kortikosteroide, wie z.B. Prednison oder Methylprednisolol wie auch Methotrexat und Azathioprin oder Cyclophosphamid appliziert werden. Eine bekannte Kombination derartiger Immunsuppressiva besteht in der kombinierten Anwendung von Cyclosporin oder Prednison zusammen mit Azathioprin.

Miteingeschlossen in die Reihe üblicher, vorstehend beispielhaft gegebener, sowie konkret auch hier nicht genannter Cancerostatika sind je nach deren Struktur deren pharmakologisch annehmbaren Salze, Ester, Ether, optische Isomere, Stereoisomere und sonstige analog wirksame Derivate.

Die bevorzugten Einzeldosierungen der Cancerostatika bzw. Immunsuppressiva richtet sich nach den üblichen, in der Literatur und Firmenschriften gegebenen therapeutischen Empfehlungen. Sie können je nach Wirksamkeit und therapeutischer Breite der Cancerostatika von beispielsweise 0,1 mg bis zu 10 000 mg reichen. Ausgedrückt in absoluten Dosiseinheiten können die Einheitsdosen 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 1000, in Einzelfällen bis zu 1 200, 1 500, 2 000, 5000 oder 10 000 mg betragen. Im Falle des Einsatzes von Interferonverbindungen werden die verabreichten Dosismengen in Einheiten, beispielsweise 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 40 oder 50 Millionen Einheiten ausgedrückt. Dies gilt in ähnlicher Weise auch für cancerostatische Enzyme, wie z.B. die Asparaginase, die in einer Menge von 1000, 6000 oder 10 000 Einheiten pro m² Körperoberfläche verabreicht werden. Die angegebenen Dosiseinheiten erstrecken sich auch auf die Applikation der Pyridylcarbonsäureamidverbindungen gemäß der allgemeinen

Formel (I), die im Bereich zwischen 0,1 mg, 1, 10 mg bis zu 5000 oder 10 000 mg Einzeldosierung, wie vorstehend aufgeführt, liegen können. Je nach Auftreten eines synergistischen, überadditiven Effekts einer Kombination aus zwei oder mehr Cancerostatika, können die an sich üblichen Dosierungen auch unterschritten werden. Damit lassen sich die mit der Verabreichung von Cancerostatika verbundenen Nebenwirkungen weiter herabsetzen. Umgekehrt lässt sich in dem Falle, daß durch die erfindungsgemäße Verringerung der Nebenwirkungen der Vitamin PP-Verbindungen im Bedarfsfall ohne Gefahr für den Patienten eine wesentlich höhere Dosis an Cancerostatika verabreichen.

Die obenstehende Erläuterung der jeweils geeigneten Cancerostatika hat lediglich beispielhaften und keinerlei beschränkenden Charakter, da sie aufgrund der unübersehbaren Fülle der bekannten Arzneimittel nicht vollständig sein kann; weitere übliche Cancerostatika und Trägersysteme hierfür sind den einschlägigen Handbüchern wie z.B. M.Peckham, H.Pinedo and U. Veronesi: Oxford Textbook of Oncology Vol. 1 & Vol. 2, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo (1995) oder W.Forth, D.Henschler, W. Rummel, , K.Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, SPEKTRUM, Heidelberg, Berlin Oxford, 7.Auflage (1996) oder E.Mutschler: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie & Toxikologie, WVG, Stuttgart, 6.Auflage (1991) oder anderen Kompendien und der übrigen Literatur des Standes der Technik zu Antitumormitteln zu entnehmen.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung liegen die jeweils zur Verringerung, Beseitigung oder Verhütung leichterer Nebenwirkungen applizierten Dosiseinheiten von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im Bereich von 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 750 mg bis 1000 mg und zur

Beseitigung akuter Nebenwirkungen bzw. zur Aufhebung der Cancerostatikawirkung im Bereich von 100, 250, 300, 500, 750 oder 1000 bis 10 000 mg.

Ferner werden erfindungsgemäß Arzneimittel geschaffen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie eine oder mehrere Verbindungen der obenstehend definierten allgemeinen Formeln (II) bis (Vb) neben physiologisch annehmbaren Träger- und toxikologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Die erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten Arzneimittel und Verwendungsweisen stehen neben der cancerostatischen Chemo-therapie auch im Zusammenhang mit antiproliferativer und die Metastasenbildung verhindernder, d.h. prophylaktischer Therapie oder der Kontrolle von Immunreaktionen wie Autoimmunerkrankungen oder Tumordiagnostik.

Erfindungsgemäß können die vorstehend genannten Arzneimittel auch dadurch ausgezeichnet sein, daß sie zusätzlich zu den Cancerostatika, insbesondere den Tumorinhibitoren gemäß der allgemeinen Formel (I), noch einen oder mehrere weitere cancerostatische oder immunsuppressive Stoffe enthalten, die von den Stoffen gemäß der allgemeinen Formel (I) verschieden sind.

Bei den vorstehend genannten Indikationen, beispielsweise zur Verringerung, Beseitigung oder Verhütung leichterer Nebenwirkungen können in den Arzneimitteln die jeweiligen Doiseinheiten von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im Bereich von 5, 10, 20, 25, 30, 50, 100, 200, 250, 300, 500, 750, 1000 mg bis 1000 mg und zur Beseitigung akuter Nebenwirkungen bzw. zur Aufhebung der Cancerostatikawirkung je-

weils 100, 200, 250, 300, 500, 750 oder 1000 bis 10 000 mg enthalten sein.

Die Arzneimittel können zusätzlich zu den Cancerostatika in Kombination mit einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) bis (Vb) noch einen oder mehrere andere bei den in den vorstehenden Ansprüchen angegebenen Indikationen übliche Wirkstoffe enthalten.

Bevorzugt liegen die Arzneimittel vor in fester, peroral verabreicherbarer Form als Tablette, Kapsel, Dragée, gegebenenfalls als Retard- und/oder magensaftresistente Präparat, oder als flüssige Arzneiform, beispielsweise als jeweils peroral verabreichbare Lösung, Suspension, Brausetablette, in Form von Tabs oder Sachets, gegebenenfalls in retardierter Form bzw. mit verzögter und/oder beschleunigter oder gesteuerter Freisetzung der Wirkstoffe. Im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Verwendung werden vorzugsweise die vorstehend genannten Arzneiformen eingesetzt.

Nach einer weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Ausgestaltung sind die Arzneimittel dadurch gekennzeichnet, daß die miteinander kombinierten Wirkstoffe getrennt voneinander bzw. in separaten Dosiseinheiten in der Arzneimittelpackung („Kit-of-parts“) enthalten sind.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft ein Arzneimittel in Form eines geeigneten Injektions- oder Infusionspräparates zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen, gegebenenfalls in retardierter Form bzw. als parenterale Depotarzneiform oder Implantat oder in Form eines Konzentrates, Pulvers oder Lyophilisates, wobei gegebenenfalls das parenterale Verdünnungsmittel getrennt davon in der Packung so konfektioniert sein

kann, daß die Vermischung der darin enthaltenen Komponenten jeweils unmittelbar vor Gebrauch mit einem üblichen parenteral applizierbaren Verdünnungsmittel möglich ist.

Ferner kann das Arzneimittel vorzugsweise in Form eines Inhalationstherapeutikums, beispielsweise in Form eines Sprays zusammen mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Treibmitteln, Träger- und Hilfsstoffen vorliegen, wobei der pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünner ein Treibgas-aerosol sein kann.

Vorzugsweise kann das Arzneimittel auch in Form eines transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Behandlung vorliegen.

Darüber hinaus kann es vorzugsweise auch in Form eines gastrointestinalen therapeutischen Systems (GITS) zur systemischen Behandlung vorliegen.

Als topisch verabreichbares Arzneimittel kann es bevorzugt als Salbe, Suspension, Emulsion, Balsam, Pflaster oder als äußerlich applizierbare Lösung formuliert sein.

Weitere bevorzugte Ausgestaltungen der erfindungsgemäß verwendeten oder hergestellten Arzneimittel bestehen in den Applikationsformen von Dosieraerosolen, Trockenpulver-Dosierformulierungen, rektal, genital oder transurethral verabreichbaren Emulsionen, Lösungen, liposomalen Lösungen, Implantaten, Suppositorien oder Kapseln.

Ebenso sind die erfindungsgemäß verwendeten oder zusammengesetzten Arzneimittel in Form von nasal, otologisch oder ophthalmologisch applizierbaren Zubereitungen in bukkal applizierbarer Form bevorzugt.

Erfindungsgemäß in den Arzneimitteln enthaltene oder applizierte Dosiseinheiten zur Einzelverabreichung können 0,001 bis zu 1000, 2000, 3000, 4000 oder 5000 mg, vorzugsweise 0,01 - 100 mg, in bevorzugterer Weise 1 - 10 mg, insbesondere 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600 oder 800 mg Cancerostatikum, insbesondere eines Tumorinhibitors der allgemeinen Formel (I) betragen.

In dem Falle, daß das Arzneimittel als Treibgasaerosol vorliegt, können ein oder mehrere Treibgase vorzugsweise Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan bzw. Propan, Butan oder Dimethylether oder deren Gemische sein, wobei das Treibgasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten kann.

In dem Falle, daß das Arzneimittel als Trockenpulver-Dosierformulierung vorliegt, können als Trägerstoffe vorzugsweise Glukose und/oder Laktose enthalten sein.

In bevorzugter Weise kann das Arzneimittel mit einem Gehalt an Prodrug einen Gehalt an Tryptophan aufweisen, wobei es in diesem Falle im Vergleich zu m Nicotinamid als Vitamin PP-Referenzsubstanz vorzugsweise die 30-, 40-, 50- oder 60-fache Menge an diesem Prodrug Tryptophan, z.B. 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 10 000 oder 50 000 mg enthalten kann. Die jeweils geeigneten oder bevorzugten Dosiseinheiten für andere Prodrugs wie analoge Ester undgl. lassen sich im Einzelfalle leicht anhand der molekularen Anteile und anhand einfach zu ermittelnder pharmakokinetischer Daten für den Patienten und/oder individuelle Tumorart oder sonstige Indikation festlegen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein oben bezeichnetes Stoffgemisch als Arzneimittel in fixer Kombination miteinander zu einem Arzneimittel verarbeitet, oder in separaten Dosiseinheiten konfektioniert zusammen oder sequentiell nacheinander in den in den oben angegebenen Dosiseinheiten bei der cytostatischen, antiproliferativen, cancerostatischen oder immunsuppressiven Chemotherapie oder chemotherapeutischen Hemmung abnormen Zellwachstums in der Chemotherapie, oder als Diagnostikum zur Verhütung, Verringerung oder Beseitigung von Nebenwirkungen einschließlich akuter Nebenwirkungen bzw. zur Aufhebung der Wirkung der verabreichten bzw. zu verabreichenden Cancerostatika bzw. Tumorinhibitoren, Immunsuppressiva oder Diagnostika oder im Zusammenhang mit den übrigen obenstehend erwähnten Indikationen der speziellen Chemotherapie appliziert wird.

Therapeutische Darreichungsformen - Arzneimittel

Die Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. deren Einsatz bei der erfindungsgemäßen Verwendung erfolgt in üblicher Weise anhand geläufiger pharmazeutisch-technologischer Verfahren. Dazu werden die Wirkstoffe als solche oder in Form ihrer Salze zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen zu den für die verschiedenen Indikationen und Applikationsorten geeigneten Arzneiformen verarbeitet. Dabei können die Arzneimittel in der Weise hergestellt werden, daß die jeweils erwünschte Freisetzungsraten, z.B. eine rasche Anflutung und/oder ein Retard- bzw. Depoteffekt bei verzögterer Freisetzung erzielt werden.

Zu den wichtigsten bei der Tumorbehandlung wie auch bei anderen Indikationen **systemisch** eingesetzten Arzneimittel gehören die Parenteralia, zu denen die Injektabilia und Infusionen gehören.

Bei der Behandlung von Tumoren werden vorzugsweise Injektabilia verabreicht. Diese werden entweder in Form von Ampullen oder auch als sog. gebrauchsfertige Injektabilia, z.B. als Fertigspritzen oder Einmalspritzen, daneben auch in Durchstechflaschen zur mehrmaligen Entnahme hergerichtet. Die Verabreichung der Injektabilia kann in Form der subkutanen (s.c.), intramuskulären (i.m.), intravenösen (i.v.) oder intrakutanen (i.c.) Applikation erfolgen. Die jeweils zweckmäßigen Injektionsformen können insbesondere als Lösungen, Kristallsuspensionen, nanopartikuläre oder kolloiddisperse Systeme, wie z.B. Hydrosole, hergestellt werden.

Die injizierbaren Zubereitungen können auch als Konzentrate hergestellt werden, welche mit wässrigen isotonischen Verdünnungsmitteln auf die gewünschte Wirkstoffdosierung eingestellt werden können. Weiterhin können sie auch als Pulver, wie z.B. Lyophilisate, hergestellt werden, die dann vorzugsweise unmittelbar vor der Applikation mit geeigneten Verdünnungsmitteln aufgelöst oder dispergiert werden. Die Infusionen lassen sich ebenfalls in Form von isotonischen Lösungen, Fettémulsionen, Liposomenzubereitungen, Mikroemulsionen, Flüssigkeiten auf Basis von Mischmizellen, z.B. auf Basis von Phospholipiden, zubereiten. Wie Injektabilia können auch Infusionszubereitungen in Form von Konzentraten zum Verdünnen zubereitet werden. Die injizierbaren Zubereitungen können auch in Form von Dauerinfusionen sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Therapie, z.B. in Form von Minipumpen, appliziert werden.

Den parenteralen Arzneiformen können beispielsweise Albumin, Plasmaexpander, oberflächenaktive Stoffe, organische Lösungsmittel, pH-beeinflussende Stoffe, komplexbildende Stoffe oder polymere Stoffe, insbesondere als Substanzen zur Beeinflussung der Adsorption des Wirkstoffes an Protein oder Polymeren oder auch mit dem Ziel hinzugefügt werden, die Adsorption des Wirkstoffes an Materialien, wie Injektionsbestecke oder Verpackungsmittel, beispielsweise Kunststoff oder Glas, zu verringern.

Die Cancerostatika können je nach chemischer Struktur und Bindungsfähigkeit in Form von Konjugaten mit Albumin oder nichtkovalent an Albumin gebundenen Stoffen eingesetzt werden, vergl. hierzu beispielsweise u.a. die Publikationen US-A-5 308 604, DE-A-195 14 087, DE-A-195 48 114, DE-A-196 02 295, DE-A-4 122 210, DE-A-4 433 890, DE-A-4 435 087,

WO96/09071, WO96/25956, WO96/32134, PCT/DE/96/02487 oder PCT/DE97/00166. Entsprechende Versuche wurden auch mit Konjugaten auf der Grundlage von Transferrin, quervernetztes Dextran, Fibrinogen, Kasein oder Hämoglobin unternommen. Ferner scheinen bereits Versuche aussichtsreich zu sein, Cancerostatika bzw deren Prodrugs mit entsprechenden in der Tumorthерапie eingesetzten Antikörpern zu kuppeln. Derartige Kombinations- oder Monotherapien mit Antikörpern sind deshalb in den vorliegenden Umfang der Erfindung miteinbezogen. Des weiteren wurden Targetingversuche mit durch Magnetit ($Fe^{3+}O^{4-}$) magnetisch markiertem Albumin unternommen, um den Tumor-inhibitor Form von sogenannten Mikrokügelchen (Mikrosphären) in hoher Konzentration an dem Wirkort anzureichern.

Derartige Trägersysteme sind als Targeting-Transportmedien geeignet, um eine gezielte Ansteuerung des Pharmakons an des Zielorgan zu ermöglichen. Auf diese Weise lässt sich der Schutz der gesunden Gewebe besser gewährleisten, eine stärkere Anreicherung des Wirkstoffs und schließlich ein besserer Schutz von gegenüber biochemischem Abbau empfindlichen Cancerostatika während des Transportes an den Wirkort erzielen. Zu diesem Zwecke lassen sich in bekannter Weise mittels umhüllender bzw. einbettender Verfahren Wirkstoffliposomen durch Überziehen mit geeigneten Trägerstoffen herstellen, wobei die Wirkstoffe mit Membranen einer Wandstärke bis herunter in den Nanometerbereich verkapselt werden. Bezuglich des Standes der Technik zu liposomalen Zubereitungen sei hier stellvertretend für viele Herstellungsverfahren lediglich auf die US-A-4 895 719 (=EP-A-0 223 831) und die Publikation WO-A-9 116 882 hingewiesen.

Es gibt zahlreiche Arten von Mikrokügelchen (Mikrosphären) oder Mikropartikel auf Basis verschiedener Hilfsstoffe als Trägersysteme wie Lipoproteine niederer Dichte (low density

lipoproteins), Aktivkohlepartikel, Nanokapseln, Nanopartikel, unilaminare oder multilaminare Vesikel (Liposomen), Polystyrol-Latex-Teilchen, Mikrokapseln, wobei sogar Versuche mit Erythrozyten als Trägermedium durchgeführt wurden. Als Trägerstoffe für derartige Mikropartikelsysteme können beispielsweise Polycyanoacrylate, Polyacrylamid, Gelatine auf Basis von Cancerostatikum/Dextrankonjugaten, Agarose, „ferromagnetischer“ Ethylcellulose, Poly(HEMA-BGA), Carnauba-wachs, Stärke, Vesikeln aus nichtionischem Tensid (Niosome), Albumin/Polyasparaginsäure, Phospholipide, virale Untereinheiten (die zur Bildung von sogenannten Virosomen führen) oder Polylactid (Polymilchsäureester) in Betracht kommen. Die Wirkstoffe können in den Parenteralia an die genannten Nanopartikel gebunden sein, beispielsweise an feinstverteilte Partikel auf Basis von Poly(meth)acrylaten, Polylactaten, Polyglycolaten, Polyaminsäuren oder Polyetherurethanen. Die parenteralen Zubereitungen können auch als Depotpräparate modifiziert sein, z.B. aufbauend auf dem multiple unit Prinzip, wenn die Wirkstoffe in feinst verteilter bzw. dispergierter, suspendierter Form oder als Kristallsuspension eingearbeitet sind oder aufbauend auf dem single unit Prinzip, wenn der Wirkstoff eingeschlossen ist in eine Arzneiform, z.B. eine Tablette oder ein Stäbchen, das anschließendimplantiert wird. Häufig bestehen diese Implantate oder Depotarzneimittel bei single unit und multiple unit Arzneiformen aus sogenannten bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polyester der Milch- und Glykolsäure, Polyetherurethanen, Polyamino-säuren, Poly(meth)acrylaten oder Polysacchariden.

Als Hilfs- und Trägerstoffe bei der Herstellung von Parenteralia kommen Aqua ad injectabilia, den pH-Wert beeinflussende Substanzen, wie z.B. organische und anorganische Säuren und Basen sowie deren Salze, Puffersubstanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Isotonisierungsmittel, wie z.B. Natriumchlo-

rid, Natriumhydrogencarbonat, Glucose und Fructose, Tenside bzw. oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren, wie z.B. Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween[®]) oder z.B. Fettsäureester des Polyoxyethylens (Cremophor[®]), fette Öle, wie z.B. Erdnußöl, Sojabohnenöl und Rizinusöl, synthetische Fettsäureester, wie z.B. Ethyloleat, Isopropylmyristat und Neutralöl (Miglyol[®]), sowie polymere Hilfsstoffe wie z.B. Gelatine, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, von löslichkeitserhöhenden Zusätzen organischer Lösungsmittel wie z.B. Propylenglycol, Ethanol, N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol oder komplexbildender Stoffe, wie z.B. Citraten und Harnstoff, Konservierungsmittel, wie z.B. Benzoësäure-hydroxypropyl- und -methylester, Benzylalkohol, Antioxidantien, wie z.B. Natriumsulfit und Stabilisatoren, wie z.B. EDTA, in Betracht.

Bei Suspensionen erfolgt ein Zusatz von Verdickungsmitteln zum Verhindern des Absetzens der Wirkstoffe von Tensiden und Peptisatoren, um die Aufschüttelbarkeit des Sediments zu sichern, oder von Komplexbildnern wie EDTA. Es lassen sich auch mit verschiedenen Polymeren Wirkstoffkomplexe erzielen, beispielsweise mit Polyethylenglykolen, Polystyrol, Carboxymethylcellulose, Pluronics[®] oder Polyethylenglykolsorbitanfettsäureestern. Der Wirkstoff lässt sich auch in Form von Einschlußverbindungen, z.B. mit Cyclodextrinen, in flüssige Zubereitungen inkorporieren. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Dispergiermittel in Betracht. Zur Herstellung von Lyophilisaten werden Gerüstbildner, wie z.B. Mannit, Dextran, Saccharose, Humanalbumin, Lactose, PVP oder Gelatinesorten verwendet.

Soweit die Wirkstoffe nicht in Form der Base in die flüssigen Arzneizubereitungen eingearbeitet werden, lassen sie sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate in den Parenteralia einsetzen.

Eine weitere bevorzugte systemische Applikationsform von Bedeutung ist die perorale Verabreichung als Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Dragees, Pulver, Pellets, Brausetabletten, Tabs, Mikrokapseln, Oblongkomprime, Granulate, Kautabletten, Lutschpastillen, Kaugummi oder Sachets. Diese festen peroral verabreichbaren Formen lassen sich auch als Retard- bzw. Depotsysteme herrichten. Dazu zählen Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren mikronisierten Wirkstoffen, Diffusions- und Erosionsformen auf Matrixbasis, z.B. unter Verwendung von Fetten, wachsartigen und/ oder polymeren Stoffen, oder sog. Reservoirsysteme. Als Retardiermittel bzw. Mittel zur gesteuerten Freisetzung kommen film- oder matrixbildende Substanzen, wie z.B. Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Poly(meth)acrylatderivate (z.B. Eudragit[®]), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowohl in organischen Lösungen als auch in Form wässriger Dispersionen in Frage. In diesem Zusammenhang sind auch sogenannte bioadhäutive Präparate zu nennen, bei denen die erhöhte Verweilzeit im Körper durch intensiven Kontakt mit den Körperschleimhäuten erreicht wird. Ein Beispiel eines bioadhäsviven Polymers ist z.B. die Gruppe der Carbomere[®].

Zur sublingualen Applikation sind insbesondere Komprime, wie z.B. nichtzerfallende Tabletten in Oblongform geeigneter Größe mit langsamer Wirkstofffreigabe geeignet. Zum Zwecke einer gezielten Freisetzung der Wirkstoffe in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lassen sich Mischungen aus an den verschiedenen Orten freisetzenden

Pellets, z.B. Gemische aus magensaftlöslichen und dünndarmlöslichen bzw. magensaftresistenten und dickdarmlöslichen einsetzen. Dasselbe Ziel der Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lässt sich auch durch entsprechend hergestellte Manteltabletten mit Kern konzipieren, wobei der Mantel den Wirkstoff im Magensaft schnell freisetzt und der Kern den Wirkstoff im Dünndarmmilieu allmählich freigibt. Das Ziel einer gesteuerten Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts lässt sich auch durch Mehrschichttabletten erreichen. Die Pelletgemische mit unterschiedlich freigesetztem Wirkstoff lassen sich in Hartgelatinekapseln abfüllen.

Als weitere Hilfsstoffe zur Herstellung von Komprimaten, wie z.B. Tabletten oder Hart- und Weichgelatinekapseln sowie Dragées und Granulaten werden beispielsweise Gegenklebe- und Schmier- und Trennmittel, Dispergiermittel, wie z.B. röntgenamorphes Siliziumdioxid, Sprengmittel, wie z.B. verschiedene Stärkearten, PVP, Celluloseester als Granulier- oder Retardiermittel, wie z.B. wachsartige und/oder polymere Stoffe auf Eudragit[®]-, Cellulose- oder Cremophor[®]-Basis eingesetzt.

Antioxidantia, Süßungsmittel, wie z.B. Saccharose, Xylit oder Mannit, Geschmackskorrigenzien, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Direkttablettiermittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Stärke und Stärkehydrolysate (z.B. Celutab[®]), Milchzucker, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon und Dicalciumphosphat, Gleitmittel, Füllstoffe, wie z.B. Lactose oder Stärke, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, wie z.B. Weizen- oder Mais- bzw. Reisstärke, Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Kieselerde, Talkum, Stearate, wie z.B. Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Calciumstearat, Talk,

silikonisierter Talk, Stearinsäure, Cetylalkohol oder hydrierte Fette usw. können ebenfalls eingesetzt werden.

In diesem Zusammenhang wären auch orale therapeutische Systeme, insbesondere aufbauend auf osmotischen Prinzipien, wie z.B. GIT (gastrointestinales therapeutisches System) oder OROS (orales osmotisches System) zu erwähnen.

Zu den peroral verabreichbaren Komprimaten zählen auch Brausetabletten oder Tabs, welche beide rasch in Wasser lösliche oder suspendierbare und sofort trinkbare Instantarzneiformen darstellen.

Zu den peroral verabreichbaren Formen zählen auch Lösungen, z.B. Tropfen, Säfte und Suspensionen, die nach den obenstehend angegebenen Verfahren hergestellt werden und zur Erhöhung der Stabilität noch Konservierungsmittel sowie gegebenenfalls aus Gründen der erleichterten Einnahme noch Aromastoffe enthalten können. Darin können ferner ggf. zur besseren Unterscheidbarkeit Farbstoffe sowie Antioxidantia und/oder Vitamine und Süßstoffe, wie Zucker oder künstliche Süßungsmittel eingearbeitet sein. Dies gilt auch für Trockensäfte, die vor der Einnahme mit Wasser zubereitet werden. Zur Herstellung flüssig einzunehmender Formen wären auch Ionenaustauscherharze in Verbindung mit einem oder mehreren Wirkstoffen zu erwähnen.

Eine spezielle Abgabeform besteht in der Herrichtung von sog. Schwimmarzneiformen, beispielsweise auf Basis von Tabletten oder Pellets, die nach dem Kontakt mit Körperflüssigkeiten Gase entwickeln und deshalb an der Oberfläche der Magenflüssigkeit schwimmen. Weiterhin können auch sogenannte elektro-nisch gesteuerte Abgabesysteme formuliert werden, bei denen die Wirkstoffabgabe über externe elektronische Impulse ge-

zielt auf die individuellen Bedürfnisse eingestellt werden können.

Eine weitere Gruppe systemisch verabreichbarer und gegebenenfalls auch topisch wirksamer Arzneiformen stellen rektal applizierbare Arzneimittel dar. Dazu zählen die Suppositorien und Klistierzubereitungen. Die Klistierzubereitungen können auf Basis von Tabletten mit wässrigen Lösungsmitteln zum Herstellen dieser Verabreichungsform hergerichtet werden. Auf der Grundlage von Gelatine oder anderen Trägerstoffen lassen sich auch Rektalkapseln bereitstellen.

Als Suppositoriengrundlagen kommen Hartfette, wie z.B. Witepsol[®], Massa Estarinum[®], Novata[®], Kokosfett, Glycerin/Gelatine-Massen, Glycerin/Seifen-Gele und Polyethylenglykole in Betracht.

Für die Langzeitapplikation mit einer systemischen Wirkstoffabgabe bis zu mehreren Wochen sind Implantatpreßlinge geeignet, die vorzugsweise auf Basis sog. bioabbaubarer Polymere formuliert sind.

Als weitere wichtige Gruppe der systemisch wirksamen Arzneimittel sind noch transdermale Systeme hervorzuheben, die sich wie die obenstehend genannten rektalen Formen durch die Umgebung des Leberkreislaufs bzw. des Lebermetabolismus auszeichnen. Als transdermale Systeme lassen sich insbesondere Pflaster herstellen, die auf Basis verschiedener Schichten und/oder Mischungen geeigneter Hilfs- und Trägerstoffe den Wirkstoff in gesteuerter Weise über längere oder kürzere Zeiträume abzugeben vermögen. Bei der Herstellung derartiger transdermaler Systeme kommen zum Zwecke einer verbesserten und/oder beschleunigten Penetration die Membrandurchdringung erhöhende Substanzen bzw. Permeationspromotoren, wie z.B.

Ölsäure, Azone[®], Adipinsäurederivate, Ethanol, Harnstoff, Propylenglykol neben geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen wie Lösungsmitteln, polymeren Bestandteilen, z.B. auf Basis von Eudragit[®], in Betracht.

Als **topisch**, **lokal** oder **regional** verabreichbare cancerostatische Arzneimittel kommen als spezielle Zubereitungen die folgenden in Betracht: vaginal oder genital applizierbare Emulsionen, Cremes, Schaumtabletten, Depotimplantate, Ovula oder transurethral verabreichbare Instillationslösungen. Für die ophthalmologischen Applikationen eignen sich streng sterile Augensalben, Lösungen bzw. Tropfen oder Cremes und Emulsionen.

In gleicher Weise können für die Applikation am Ohr entsprechende otologische Tropfen, Salben oder Cremes vorgesehen werden. Für die beiden vorstehend genannten Applikationen ist auch die Verabreichung von halbfesten Zubereitungen, wie z.B. Gelen auf Basis von Carbopol[®]-Typen oder anderen Polymerverbindungen, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon und Cellulose-derivaten möglich.

Zur herkömmlichen Applikation auf der Haut oder Schleimhaut lassen sich übliche Emulsionen, Gele, Salben, Cremes oder mischphasige bzw. amphiphile Emulsionssysteme (Öl/Wasser-Wasser/Öl-Mischphase) sowie Liposomen und Transfersomen anführen. Als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eignet sich beispielsweise Natriumalginat als Gelbildner zur Herstellung einer geeigneten Grundlage oder Cellulosederivate, wie z.B. Guar- oder Xanthangummi, anorganische Gelbildner, wie z.B. Aluminiumhydroxide oder Bentonite (sog. thixotrope Gelbilder), Polyacrylsäurederivate, wie z.B. Carbopol[®], Polyvinylpyrroli-

don, mikrokristalline Cellulose oder Carboxymethylcellulose. Weiterhin kommen amphiphile niedrig- und höhermolekulare Verbindungen sowie Phospholipide in Betracht. Die Gele können entweder als Hydrogele auf Wasserbasis oder als hydrophobe Organogele, beispielsweise auf Basis von Gemischen niedrig- und hochmolekularer Paraffinkohlenwasserstoffe und Vaseline vorliegen.

Als Emulgatoren lassen sich anionische, kationische oder neutrale Tenside, beispielsweise Alkaliseifen, Metallseifen, Aminseifen, sulfurierte und sulfonierte Verbindungen, Invertseifen, hohe Fettalkohole, Partialfettsäureester des Sorbitans und Polyoxyethylensorbitans, z.B. Lanette-Typen, Wollwachs, Lanolin oder andere synthetische Produkte zur Herstellung der Öl/Wasser- und/oder Wasser/Öl-Emulsionen einsetzen.

Die hydrophilen Organogele können beispielsweise auf Basis hochmolekularer Polyethylenglykole zubereitet werden. Diese gelartigen Formen sind abwaschbar. Als Lipide in Form fett- und/oder öl- und/oder wachsartiger Komponenten zur Herstellung der Salben, Cremes oder Emulsionen werden Vaseline, natürliche oder synthetische Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, z.B. als Mono-, Di- oder Triglyceride, Raffinöl oder vegetabilische Öle, gehärtetes Rizinusöl oder Kokosöl, Schweinefett, synthetische Fette, z.B. auf Capryl-, Caprin-, Laurin- und Stearinsäurebasis wie z.B. Softisan® oder Triglyceridgemischen wie Miglyol® eingesetzt.

Zur Einstellung des pH-Wertes können osmotisch wirksame Säuren und Laugen, z.B. Salzsäure, Citronensäure, Natronlauge, Kalilauge, Natriumhydrogencarbonat, ferner Puffersysteme, wie z.B. Citrat, Phosphat, Tris-Puffer oder Triethanolamin verwendet werden.

Zur Erhöhung der Stabilität können noch Konservierungsmittel, wie z.B. Methyl- oder Propylbenzoat (Parabene) oder Sorbinsäure hinzugesetzt werden.

Als weitere topisch applizierbare Formen lassen sich Pasten, Puder oder Lösungen erwähnen. Die Pasten enthalten als kon sistenzgebende Grundlagen oft lipophile und hydrophile Hilfs stoffe mit sehr hohem Feststoffanteil.

Die Puder oder topisch applizierbare Pulver können zur Erhö hung der Dispersität sowie des Fließ- und Gleitvermögens so wie zur Verhinderung von Agglomeraten, z.B. Stärkearten, wie Weizen- oder Reisstärke, röntgenamorphes Siliziumdioxid oder Kiesel erden, die auch als Verdünnungsmittel dienen, enthal ten.

Als nasale Applikationsformen dienen Nasentropfen oder Nasensprays. In diesem Zusammenhang können auch Vernebler oder Nasencreme oder -salbe zur Verwendung gelangen.

Nasenspray oder Trockenpulverzubereitungen sowie Dosieraerosole eignen sich darüber hinaus auch zur systemischen Verab reichung der Wirkstoffe.

Diese Druck- bzw. Dosieraerosole und Trockenpulverzuberei tungen können inhaliert bzw. insuffliert werden. Derartige Verabreichungsformen haben auch für die direkte, regionale Applikation in der Lunge oder Bronchien und Kehlkopf bzw. für die lokale Applikation eine gewisse Bedeutung erlangt. Dabei können die Trockenpulverzusammensetzungen beispielsweise als Wirkstoff-Softpellets, als Wirkstoff-Pulvermischung mit ge eigneten Trägerstoffen, wie z.B. Lactose und/oder Glukose formuliert werden. Für die Inhalation oder Insufflation eignen sich übliche Applikatoren, die sich zur Behandlung des

Nasen-, Mund- und/ oder Rachenraums eignen. Die Wirkstoffe lassen sich auch mittels eines Ultraschallvernebelungsgerätes applizieren. Als Treibgase für Aerosol-Sprühformulierungen bzw. Dosieraerosole eignen sich z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227, wobei nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie z.B. Propan, Butan oder Dimethylether bevorzugt sein können. Anstelle der Dosieraerosole lassen sich auch treibgasfreie, manuelle Pump-systeme verwenden.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine oder Sojalecithin.

Für die regionale Applikation in situ sind z.B. Lösungen zur Instillation, beispielsweise zur transurethralen Verabreichung bei Blasentumoren oder Genitaltumoren, oder zur Perfusion bei Lebertumoren oder anderen Organcarcinomen geeignet.

Die jeweils geeigneten Arzneiformen lassen sich in Einklang mit den Rezepturvorschriften und Verfahrensweisen auf der Basis pharmazeutisch-physikalischer Grundlagen, wie sie beispielsweise in den folgenden Handbüchern beschrieben und in den vorliegenden Erfindungsgegenstand im Hinblick auf die Herstellung der jeweils geeigneten Arzneimittel eingeschlossen sind, herstellen:

Physical Pharmacy (A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata), 2nd Ed., Philadelphia Pennsylvania, (1970), dt. Ausgabe: Physikalische Pharmazie, (1987), 3. Auflage, Stuttgart;

R. Voigt, M. Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984), 5. Auflage;

P.H. List, Arzneimformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1985), 4. Auflage;

H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1991), 2. Auflage;

A.T. Florence, D. Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, The Maximillan Press Ltd., Hongkong, (1981);

L.A. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, (1994), 8. Auflage;

Y.W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1987);

K.E. Avis, L. Lachmann, H.A. Liebermann, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volum 2, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1986);

B.W. Müller, Controlled Drug Delivery, Paperback APV, Band 17, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);

H. Asch, D. Essig, P.C. Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1984);

H.A. Liebermann, L. Lachman, J.B. Schwartz, Pharmaceutical Dosage forms: Tablets, Volume 1, Marcel Dekker Inc. New York, 2. Auflage (1989);

Chulin, M. Deleuil, Y. Pourcelot, Powder Technology and Pharmaceutical Processes, in J.C. Williams, T. Allen, Handbook of Powder Technology, Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo, (1994); sowie

J.T. Carstensen, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster - Basel, (1993).

HERSTELLUNGSBEISPIELE für ARZNEIMITTEL**A. Separat verabreichbare oder separat abgepackte
Arzneiformen mit einem Gehalt an Cancerostatika****1.1 Injektionstherapeutika****a) Parenterale Lösung**

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	5,000 g
Natriumhydrogenphosphat	5,000 g
Natriumtartrat	12,000 g
Benzylalkohol	7,500 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg des erfindungsgemäß verwendeten Cancerostatikums.

b) Parenterale Lösung

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	1,000 g
Salzsäure verdünnt	5,000 g
Natriumchlorid	6,000 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Die Lösung wird nach einem üblichen Verfahren durch Rühren hergestellt; durch Säurezugabe wird die Arzneiform auf einen geeigneten pH-Wert eingestellt und anschließend in 100 ml Vi-

als abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 100 mg der erfindungsgemäß verwendeten Verbindung.

c) Parenterale Dispersion

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	10,000 g
Sojalecithin	20,000 g
gesättigte Triglyceride	100,000 g
Natriumhydroxid	7,650 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Das erfindungsgemäß verwendete Cancerostatikum wird in den gesättigten Triglyceriden dispergiert. Dann wird unter Rühren das Sojalecithin hinzugefügt und im Anschluß daran die wässrige Lösung von Natriumhydroxid mit anschließender Homogenisierung dazugegeben. Die Dispersion wird sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

d) Bioabbaubare parenterale Depotarzneiform

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	10,000 g
Polymilchsäure/-glykolsäurepolymerisat	70,000 g
Polyvinylpyrrolidon	0,200 g
Gelatine	2,000 g
Sojalecithin	2,000 g
isotone Kochsalzlösung	ad 1000,000 ml

Zunächst wird der Wirkstoff über ein geeignetes Verfahren (Sprühtrocknung, Solvent-Evaporation oder Phasenseparation) in das bioabbaubare Polymer, bestehend aus Polymilch- und -glykolsäure eingeschlossen und anschließend einem Sterilisationsverfahren unterzogen. Die Partikel werden in eine 2-

Kammer-Fertigspritze eingebracht, in die auch die ebenfalls steril hergestellte Hilfsstofflösung abgefüllt wird. Erst kurz vor der Applikation werden die bioabbaubaren Mikropartikel mit dem Dispersionsmittel gemischt und dispergiert. Der Inhalt einer Fertigspritze wird so bemessen, daß diese 200 mg des Cancerostatikums enthält.

e) Parenterale Dispersion zur subkutanen Instillation

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	25.000 g
Sojalecithin	25.000 g
Oleum Arachidis	400.000 g
Benzylalkohol	50.000 g
Miglyole®	ad 1000.000 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem Sojalecithin in Oleum Arachidis dispergiert. Der Benzylalkohol wird in den Miglyolen® gelöst und zu der Dispersion hinzugegeben. Das ganze wird sterilisiert und anschließend in Ampullen mit 2 ml Inhalt abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg Cancerostatikum.

f) Parenterale Perfusionslösung

Die unter dem Beispiel 1.1.b) genannte Lösung läßt sich auch zur Perfusion von beispielsweise der Leber einsetzen.

Bei Bedarf lassen sich anstelle von Ampullen mit Injektionslösung auch sogenannte Durchstechflaschen (Vials), die gegebenenfalls auch konserviert sein können, und Infusionslösungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäß Wirkstoffen in üblicher Weise unter Zusatz von Puffersubstanzen zur Einstellung des physiologischen pH-Wertes bzw. der Isotonie bzw. eines für die Arzneiformung bestmöglich geeigneten pH-Wertes (Euhydrie) und gegebenenfalls weiteren

erforderlichen Nährstoffen, Vitaminen, Aminosäuren, Stabilisatoren und anderen notwendigen Hilfsstoffen, eventuell in Kombination mit weiteren für die genannten Indikationen geeigneten Arzneistoffen bereitstellen.

1.2 Feste, peroral verabreichbare Arzneimittel

a) Tabletten

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	10,000 g
Lactose	5,200 g
Stärke, löslich	1,800 g
Hydroxypropylmethylcellulose	900 g
Magnesiumstearat	100 g

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander vermischt und in konventioneller Weise kompaktiert, wobei ein Tablettengewicht von 180 mg eingestellt wird. Jede Tablette enthält 100 mg Cancerostatikum. Gewünschtenfalls werden die so erhaltenen Tabletten dragiert und mit einem Filmüberzug versehen bzw. enterisch gecoatet.

b) Drageekerne

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	10,000 g
hoch(röntgen)disperse Siliziumdioxid	500 g
Maisstärke	2,250 g
Stearinsäure	350 g
Ethanol	3,0 l
Gelatine	900 g
gereinigtes Wasser	10,0 l
Talkum	300 g
Magnesiumstearat	180 g

Aus diesen Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, das zu den gewünschten Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 50 mg Tumorinhibitor. Die Kerne lassen sich in herkömmlicher Weise zu Dragées verarbeiten. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

c) Trinksuspension in Ampullen

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	0,050 g
Glycerin	0,500 g
Sorbit, 70%ige Lösung	0,500 g
Natriumsaccharinat	0,010 g
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,040 g
Aromatisierungsmittel	q.s.
steriles Wasser	q.s. ad 5 ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Suspension vermischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

d) Schwerlösliche Sublingualtablette

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	0,030 g
Milchzucker	0,100 g
Stearinsäure	0,004 g
Talkum purum	0,015 g
Süßungsmittel	q.s.
Aromatisierungsmittel	q.s.
Reisstärke	q.s. ad 0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen unter hohem Druck zu Sublingualtabletten, günstigerweise in Oblongform, kompaktiert.

e) Weichgelatinekapsel

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum 0,050 g

Fettsäureglyceridgemisch (Miglyole[®]) q.s. ad 0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem flüssigen Trägergemisch angeteigt und zusammen mit weiteren für die Verkapselung geeigneten Hilfsstoffen vermischt und in elastische Weichgelatinekapseln abgefüllt, die versiegelt werden.

f) Hartgelatinekapsel

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum 0,150 g

mikrokristalline Cellulose 0,100 g

Hydroxypropylmethylcellulose 0,030 g

Mannit 0,100 g

Ethylcellulose 0,050 g

Triethylcitrat 0,010 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Mannit gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Diese werden anschließend in einer Wirbelschichtapparatur mit einer Lösung aus Ethylcellulose und Triethylcitrat in organischen Lösungsmitteln umhüllt. Eine Hartgelatinekapsel enthält 150 mg Wirkstoff.

1.3 Topisch verabreichbare Arzneiformen

a) Hydrophile Salbe

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	0,500 g
Eucerinum® anhydricum	60,000 g
mikrokristallines Wachs	15,000 g
Vaselinöl	q.s. ad 100,000 g

Die vorstehend genannten Hilfsstoffe werden geschmolzen und zusammen mit dem Tumorinhibitor zu einer Salbe in herkömmlicher Weise verarbeitet.

b) Lipophile Salbe

erfindungsgemäß verwendetes

Cancerostatikum	10,000 g
Propylenglykol	50,000 g
Paraffin flüssig	100,000 g
Paraffinwachs	100,000 g
Vaseline	ad 1000,000 ml

Das erfindungsgemäß verwendete Cancerostatikum wird in Propylenglykol bei ca. 60°C gelöst. Gleichzeitig werden die lipophilen Bestandteile bei 60-70°C aufgeschmolzen und anschließend mit der Wirkstofflösung vereint. Die Salbe wird zunächst bei 60-70°C emulgiert, anschließend auf 35-40°C unter ständigem Emulgieren abgekühlt und dann in 10 g Tuben abgefüllt. Eine Tube enthält 100 mg Cancerostatikum.

1.4 Inhalationstherapeutika

Weiterer Gegenstand der erfindungsgemäßen Verwendung sind pharmazeutische Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie einen oder mehrere erfindungsgemäß verwendete Cancerostatika als Base oder ein physiologisch annehmbares

Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln enthalten.

In diesem Zusammenhang besonders geeignete physiologisch annehmbare Salze der Wirkstoffe sind, wie in obenstehendem Beschreibungsteil bereits erläutert, von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditionssalze, wie z.B. insbesondere Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulfonat, Methansulfonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Formiat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat oder das Tricarballylat.

Die Verabreichung der erfindungsgemäß verwendeten Cancerostatika mittels Inhalation erfolgt auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z.B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wässrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel als Träger und/oder Verdünner suspensiert werden, z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227 können ebenfalls verwendet werden, wobei jedoch nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie Propan, Butan oder Dimethylether, bevorzugt sein können. Dabei können auch treibgasfreie manuelle Pumpsysteme oder, wie untenstehend beschrieben, Trockenpulversysteme zum Einsatz gelangen.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat,

Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine, Ölsäure.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Arzneimittel mit einem Gehalt an erfindungsgemäßen Stoffen auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z.B. als Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z.B. Lactose und/oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Ein-maldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten Cancerostatika bzw Tumorinhibitoren werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht, wobei letztere als Trägersubstanz vorzugsweise Glucose und/- oder Lactose enthalten.

Als Applikatoren zur Inhalation der einen oder mehrere der erfindungsgemäß verwendeten Cancerostatika enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z.B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß eine wäßrige Lösung der in Betracht kommenden Cancerostatika, die gegebenenfalls noch weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert werden kann.

Dosieraerosol a)

	Soll pro Hub	Pro Aerosol
Gew.-%		
Cancerostatikum	0,500 mg	0,66
Stabilisator	0,075 mg	0,10
HFC 134a	75,500 mg	99,24

Dosieraerosol b)

	Soll pro Hub	Pro Aerosol
Gew.-%		
Cancerostatikum	0,250 mg	0,32
Stabilisator	0,038 mg	0,05
HFC 227	79,180 mg	99,63

In den Beispielen a) und b) wird das mikronisierte Cancerostatikum nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entsprechende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z.B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einer für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllvorrichtung in Fluß gehalten. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele c) bis d) beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen.

c) Dosier-Trockenpulverformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	0,500 mg

d) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	0,500 mg
Lactose Ph.Eur.	bis zu 2,5 mg oder
	bis zu 5,0 mg

e) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäß verwendetes	
Cancerostatikum	0,250 mg
Lactose Ph.Eur.	bis zu 2,5 mg oder
	bis zu 5,0 mg

Im Beispiel c) wird das Cancerostatikum nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf in Form von Pellets mit einem MMAD zwischen 0,1 und 0,3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehr-dosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen d) und e) wird das Cancerostatikum mikronisiert, danach Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhhalator gefüllt.

In sämtlichen vorstehend aufgeführten Beispielen können der Wirkstoff oder die Arzneistoffe in Form der jeweils geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Salze bzw. Säureadditionssalze

vorliegen, soweit je nach Einzelfall nicht die Base bevorzugt wird.

Als Cancerostatikum in den vorstehend beispielhaft gegebenen Arzneiformen lassen sich bevorzugt die Tumorinhibitoren der allgemeinen Formel (I), aber auch entsprechend wirksame Cancerostatika des übrigen Standes der Technik einsetzen, wie sie vor allem in dem untenstehenden Abschnitt E für die kombinierte erfindungsgemäße Verwendung zur Erläuterung der Erfindung beschrieben sind.

**B. Arzneiformen mit einem Gehalt an Vitamin PP-Verbindungen
zur separaten Verabreichung oder Verpackung in einem
Kombinationsarzneimittel (Kit-of-parts)**

2.1 Injektionstherapeutika

a) Parenterale Lösung

Nicotinamid	25,000	g
Natriumchlorid	4,500	g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000	ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 2 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg Nicotinamid (Niacinamid). Diese Arzneistoffsubstanz lässt sich auch durch eine andere angegebene Vitamin PP-Verbindung oder als Vitamin PP wirksamer Stoff ersetzen.

b) Parenterale Lösung

Nicotinamid	10,000	g
Natriumchlorid	6,750	g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000	ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, in 100 ml-Vials abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 1000 mg Nicotinamid (Niacinamid). Diese Arzneistoffsubstanz lässt sich auch durch eine andere angegebene Vitamin PP-Verbindung oder als Vitamin PP wirksamer Stoff ersetzen.

2.2 Peroral verabreichbare Arzneimittel**a) Tabletten**

Nicotinamid	2.000	g
Mikrokristalline Cellulose	750	g
Maisstärke	2.000	g
Talkum	250	g

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander gemischt und in konventioneller Weise kompaktiert. Das Tablettengewicht beträgt 500 mg. Jede Tablette enthält 200 mg Nicotinamid. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

b) Tabletten

Tryptophan	5.000	g
Mikrokristalline Cellulose	1.070	g
Maisstärke	2.000	g
Hydroxypropylmethylcellulose	250	g
Siliciumdioxid	120	g
Magnesiumstearat	60	g

Aus den obenstehenden Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, welches zu Tabletten verpreßt wird. Jede Tablette enthält 500 mg Tryptophan bei einem Tablettengewicht von 850 mg.

c) Drageekerne

Nicotinsäure	10.000	g
Lactose	3.500	g
Mikrokristalline Cellulose	2.200	g
Maisstärke	3.500	g
Hydroxypropylcellulose	600	g
Magnesiumstearat	200	g

Aus den obenstehenden Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, welches zu Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 100 mg Nicotinsäure bei einem Kerngewicht von 200 mg. Die Kerne lassen sich in herkömmlicherweise zu Dragees verarbeiten.

d) Trinkampulle

Nicotinamid	0,050	g
Sorbit, 70 %ige Lösung	1,000	g
Natriumsaccharinat	0,010	g
Aromatisierungsmittel	q.s.	
Wasser	ad 5,000	ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicherweise gemischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

e) Hartgelatinekapsel

Nicotinamid	0,100	g
mikrokristalline Cellulose	0,150	g
Hydroxypropylcellulose	0,030	g
Mannit	0,100	g

Sämtliche Bestandteile werden gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Die Pellets können entweder direkt oder nachdem sie mit einem funktionellen Überzug versehen wurden in Hartgelatinekapseln abgefüllt werden. Eine Kapsel enthält 100 mg Nicotinamid. Durch die multipartikuläre Arzneiform Pellets besteht auch die Möglichkeit unterschiedlich überzogene Pellets in einer Hartgelatinekapsel abzufüllen. Im besonderen sind zwei Möglichkeiten zu nennen. Zum einen können magensaftresistente Pellets zusammen mit retardierten Pellets abgefüllt werden. Zum anderen können auch magensaftresistente Pellets mit einer oder mehreren anderen Sorten von Pellets oder anderen Wirkformen kombiniert werden, die bei unterschiedlichen Umgebungs-pH-Werten den Wirkstoff freisetzen.

Auch in den vorstehend aufgeführten Arzneiformen lässt sich das Nicotinamid (Niacinamid) auch durch eine andere angegebene Vitamin PP-Verbindung oder einen als Vitamin PP wirksamen Stoff, zum Beispiel in Form von Nikotinsäure oder deren Derivaten ersetzen.

2.3 Topisch verabreichbare Arzneiformen

a) Augentropfen

Nicotinamid	100,0	mg
Hydroxyethylcellulose	2,0	mg
Benzalkoniumchlorid	0,1	mg
steriles Wasser	ad 10,0	ml

Die Hydroxyethylcellulose wird in einem Teil des Wassers zum Quellen gegeben. Die anderen Bestandteile werden in dem restlichen Wasser gelöst und anschließend mit der Hydroxyethylcelluloselösung vereinigt und in Augentropfflaschen abgefüllt.

b) Augengel

Nicotinamid	0,500	g
Carbomer	0,020	g
Polyvinylpyrrolidon	0,600	g
Natriumhydroxidlösung	q.s.	
steriles Wasser	ad 10,000	g

Das Carbomer wird in einem Teil des Wasser dispergiert. Das Nicotinamid und das Polyvinylpyrrolidon wird in dem anderen Teil gelöst und anschließend beide Teilmengen vereinigt. Danach erfolgt die Zugabe der Natriumhydroxidlösung.

In den vorstehenden topisch bzw lokal oder anderen regional verabreichbaren Arzneiformen lässt sich das Nicotinamid (Niacinamid) auch durch eine andere angegebene Vitamin PP-Verbindung oder einen als Vitamin PP wirksamen Stoff, zum Beispiel in Form von Nikotinsäure oder deren Derivaten ersetzen.

2.4 Inhalationstherapeutika

a) Fertiginhalat

Nicotinamid	100,0	mg
Natriumchlorid	67,5	mg
steriles Wasser	ad 10,0	ml

Nach dem Lösen der Bestandteile im Wasser wird die Lösung steril in geeignete Behältnisse abgefüllt (Beispiel: „bottle pack“-Verfahren). Die Applikation kann mit handelsüblichen Verneblern, z.B. Ultraschallverneblern, erfolgen.

**C. Vitamin PP Verbindungen in fixer Kombination
mit einem oder mehreren Tumorinhibitoren.**

Die folgenden unter der Ziffer 3 aufgezählten Beispiele für Kombinationsarzneiformen können erfindungsgemäß insbesondere bei der Reduzierung von Nebenwirkungen, bevorzugt im Dosierungsbereich von 10 - 1 000 mg Nicotinamid oder entsprechend angepaßten Dosierung anderer Vitamin PP-Verbindungen, eingesetzt werden.

3.1 Injektionstherapeutika

a) parenterale Lösung

Tumorinhibitor	5,000	g
Nicotinamid	5,000	g
Natriumhydrogenphosphat	4,500	g
Natriumtartrat	11,000	g
Benzylalkohol	7,500	g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000	ml

Die Lösung wird nach einem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg Tumorinhibitor und 50 mg Nicotinamid.

b) parenterale Lösung

Tumorinhibitor	1,000	g
Nicotinsäure	2,000	g
Salzsäure verdünnt	4,000	g
Natriumchlorid	5,900	g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000	ml

Die Lösung wird nach einem üblichen Verfahren hergestellt; durch Säurezugabe wird die Lösung auf einen geeigneten pH-Wert eingestellt und anschließend in 100 ml-Vials abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 100 mg Tumorinhibitor und 200 mg Nicotinsäure.

c) **Bioabbaubare parenterale Depotarzneiform**

Tumorinhibitor	5,000	g
Nicotinamid	5,000	g
Polymilchsäure/-glykolsäurepolymerisat	70,000	g
Polyvinylpyrrolidon	0,200	g
Gelatine	2,000	g
Sojalecithin	2,000	g
isotone Kochsalzlösung	ad 1000,000	ml

Zunächst wird der Wirkstoff über ein geeignetes Verfahren (Sprühtrocknung, Solvent-Evaporation oder Phasenseparation) in das bioabbaubare Polymer, bestehend aus Polymilch- und -glykolsäure eingeschlossen und anschließend einem Sterilisationsverfahren unterzogen. Die Partikel werden in eine 2-Kammer-Fertigspritze eingebracht, in die auch die ebenfalls steril hergestellte Hilfsstofflösung abgefüllt wird. Erst kurz vor der Applikation werden die bioabbaubaren Mikropartikel mit dem Dispersionsmittel gemischt und dispergiert. Der Inhalt einer Fertigspritze wird so bemessen, daß diese 100 mg des Tumorinhibitors und 100 mg Nicotinamid enthält.

d) Parenterale Perfusionslösung

Die unter dem Beispiel 3.1.b) genannte Lösung lässt sich auch zur Perfusion von beispielsweise der Leber einsetzen.

Bei Bedarf lassen sich anstelle von Ampullen mit Injektionslösung auch sogenannte Durchstechflaschen (Vials), die gegebenenfalls auch konserviert sein können, und Infusionslösungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen in üblicher Weise unter Zusatz von Puffersubstanzen zur Einstellung des physiologischen pH-Wertes bzw. der Isotonie bzw. eines für die Arzneiformung bestmöglich geeigneten pH-Wertes (Euhydrie) und gegebenenfalls weiteren erforderlichen Nährstoffen, Vitaminen, Aminosäuren, Stabilisatoren und anderen notwendigen Hilfsstoffen, eventuell in Kombination mit weiteren für die genannten Indikationen geeigneten Arzneistoffen bereitstellen.

In den vorstehend aufgeführten Parenteralia lässt sich das Nicotinamid (Niacinamid) auch durch einen oder mehrere andere angegebene Vitamin PP-Verbindungen oder sonstige als Vitamin PP wirksame Stoffe, zum Beispiel in Form von Nikotinsäure oder deren Derivaten ersetzen.

3.2 Peroral verabreichbare Arzneimittel

a) Tabletten

Tumorinhibitior	500	g
Nicotinamid	1.500	g
Mikrokristalline Cellulose	750	g
Maisstärke	2.000	g
Talkum	250	g

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander gemischt und in konventioneller Weise kompaktiert. Das Tablettengewicht beträgt 500 mg. Jede Tablette enthält 50 mg Tumorinhibitior und 150 mg Nicotinamid. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

b) Drageekerne

Tumorinhibitior	3.000	g
Nicotinsäure	5.000	g
Lactose	4.500	g
Mikrokristalline Cellulose	2.700	g
Maisstärke	4.000	g
Hydroxypropylcellulose	600	g
Magnesiumstearat	200	g

Aus den obenstehenden Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, welches zu Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 30 mg Tumorinhibitior und 50 mg Nicotinsäure bei einem Kerngewicht von 200 mg. Die Kerne lassen sich in herkömmlicher Weise zu Dragees verarbeiten.

c) Trinkampullen

Tumorinhibitor	0,020	g
Nicotinamid	0,050	g
Sorbit, 70 %ige Lösung	1,000	g
Natriumsaccharinat	0,010	g
Aromatisierungsmittel	q.s..	
Wasser	ad 5,000	ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicherweise gemischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

d) Hartgelatinekapsel

Tumorinhibitor	0,050	g
Nicotinamid	0,100	g
mikrokristalline Cellulose	0,150	g
Hydroxypropylcellulose	0,030	g
Mannit	0,100	g

Sämtliche Bestandteile werden gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Die Pellets können entweder direkt oder nachdem sie mit einem funktionellen Überzug versehen wurden in Hartgelatinekapseln abgefüllt werden. Eine Kapsel enthält 50 mg Tumorinhibitor und 100 mg Nicotinamid. Durch die multipartikuläre Arzneiform Pellets besteht auch die Möglichkeit unterschiedlich überzogene Pellets in einer Hartgelatinekapsel abzufüllen. Im besonderen sind zwei Möglichkeiten zu nennen. Zum einen können magensaftresistente Pellets zusammen mit retardierten abgefüllt werden. Zum anderen können auch magensaftresistente Pellets mit anderen Pellets oder Wirkformen kombiniert werden, die bei

unterschiedlichen Umgebungs-pH-Werten den Wirkstoff freisetzen.

Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit der Kombination von Tumorinhibitor in Pelletform plus Nicotinamid in Form von Pellets, wenn notwendig, mit unterschiedlichen funktionellen Überzügen, jeweils in einer Hartgelatinekapsel vereinigt.

3.3 Topisch verabreichbare Arzneiformen

a) Gel

Tumorinhibitor	0,500	g
Nicotinsäurebenzylester	1,500	g
Carbomer	1,000	g
Glycerin	10,000	g
Isopropanol	15,000	g
Salzsäure verdünnt	q.s.	
Natriumhydroxidlösung	q.s.	
Wasser	ad 100,000	g

Der Tumorinhibitor wird in der verdünnten Salzsäure und der Nicotinsäurebenzylester in Isopropanol und Wasser gelöst.

Das Carbomer wird in einem Teil des Wassers dispergiert. Anschließend werden alle Teilmengen vereinigt und die Natriumhydroxidlösung zugegeben.

b) Lipophile Salbe

Tumorinhibitor	1,000	g
Nicotinamid	2,000	g
Propylenglykol	5,000	g
Paraffin flüssig	10,000	g
Paraffinwachs	8,000	g
Vaseline	ad 100,000	g

Die Wirkstoffe werden in Propylenglykol bei ca. 60°C gelöst. Gleichzeitig werden die lipophilen Bestandteile bei 60-70°C aufgeschmolzen und anschließend mit der Wirkstofflösung vereint. Die Salbe wird zunächst bei 60-70°C emulgiert, anschließend auf 35-40°C unter ständigem Emulgieren abgekühlt und abgefüllt.

Auch in diesen topisch bzw lokal oder regional, ggf in Form von flüssigen Zubereitungen applizierbaren Arzneiformen lässt sich das Nicotinamid (Niacinamid) auch durch eine andere angegebene Vitamin PP-Verbindung oder einen als Vitamin PP wirksamen Stoff, zum Beispiel in Form von Nicotinsäure oder deren Derivaten ersetzen. Die entsprechenden Dosierungen der Wirkstoffe lassen sich je nach der speziellen Pharmakokinetik, der Ansprechbarkeit des Patienten sowie nach ärztlichem Ermessen einstellen.

**D. Beispiele für Arzneiformen mit einem alleinigen Gehalt an
Vitamin PP Verbindungen zur separaten Verabreichung
(neben der Applikation eines oder mehrerer Cancerostatika)**

Diese Beispiele finden bevorzugt ihre erfindungsgemäße Anwendung bei der Aufhebung vereinzelt eintretender, akuter Nebenwirkungen infolge der chemotherapeutischen Applikation von Cancerostatika, wobei hier insbesondere Dosierungen bzw. Dosiseinheiten der Vitamin PP-Verbindungen bevorzugt im Bereich von 1 000 mg bis 10 000 mg Nicotinamid in Betracht kommen können. Im Falle des Einsatzes von anderen Vitamin PP-Verbindungen lassen sich die Dosierungen, bzw. von Nicotinsäure entsprechend nach ärztlichem Ermessen anpassen.

4.1 Injektionstherapeutika

a) Parenterale Lösung

Nicotinamid	50,000	g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000	ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 500 mg Nicotinamid.

b) Parenterale Lösung

Nicotinamid	200,000	g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000	ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, in 100 ml-Vials abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 20 g Nicotinamid. Da die Lösung hyperton ist, muß sie vor der Applikation entsprechend verdünnt werden

4.2 Peroral verabreichbare Arzneimittel**a) Tabletten**

Nicotinamid	10.000	g
Mikrokristalline Cellulose	2.600	g
Crospovidon	300	g
Talkum	600	g

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander gemischt und in konventioneller Weise kompaktiert. Das Tabletten-gewicht beträgt 1350 mg. Jede Tablette enthält 1000 mg Nicotinamid. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaft-resistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

b) **Trinkampulle**

Nicotinamid	5,000	g
Sorbit, 70 %ige Lösung	4,000	g
Natriumsaccharinat	0,040	g
Aromatisierungsmittel		q.s.
Wasser	ad 20,000	ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise gemischt und in geeignete Trinkampullen von 20 ml Inhalt abgefüllt.

c) **Hartgelatinekapsel**

Nicotinamid	0,500	g
mikrokristalline Cellulose	0,150	g
Hydroxypropylcellulose	0,030	g
Mannit	0,050	g

Sämtliche Bestandteile werden gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Die Pellets können entweder direkt oder nachdem sie mit einem funktionellen Überzug versehen wurden in Hartgelatinekapseln abgefüllt werden. Eine Kapsel enthält 500 mg Nicotinamid. Durch die multipartikuläre Arzneiform Pellets besteht auch die Möglichkeit unterschiedlich überzogene Pellets in einer Hartgelatinekapsel abzufüllen. Im besonderen sind zwei Möglichkeiten zu nennen. Zum einen können magensaftresistente Pellets zusammen mit retardierten Pellets abgefüllt werden. Zum anderen können auch magensaftresistente Pellets mit anderen Pellets oder Wirkformen kombiniert werden, die bei unterschiedlichen Umgebungs-pH-Werten den Wirkstoff freisetzen.

4.3 Inhalationstherapeutika

a) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

Nicotinamid

10,0 mg

Lactose

5,0 mg

Der Wirkstoff wird nach Mikronisierung mit der Lactose zu kleinen Pellets formuliert, anschließend in Hartgelatinekapseln abgefüllt und in einem Ein-Dosen-Pulverapplikator zur Anwendung gebracht.

E. Kombination verschiedener Tumorinhibitoren bzw.**Zytostatika oder Cancerostatika mit den
Vitamin PP-Verbindungen**

In den vorstehend gegebenen Beispielen für die erfindungsgemäße Verwendung der Vitamin PP-Verbindungen bzw. den erfindungsgemäßen Kombinationen mit einem Gehalt an diesen Verbindungen können, wie bereits oben ausgeführt, zusätzlich zu den Antitumorverbindungen, insbesondere solchen der allgemeinen Formel (I), noch weitere Cancerostatika, gegebenenfalls auch als alleinige Zytostatika oder Immunsuppressive beispielsweise in Form der folgenden Stoffe oder Stoffgruppen formuliert werden:

Alkylierende Zytostatika (Alkylanzien), beispielsweise Stickstofflostderivate, wie Cyclophosphamid, Trofosfamid, Ifosfamid, Melphalan, Mechlorethamin, Chlorambucil sowie Ethylenimin-Derivate (Aziridine) wie Thiotepa; weitere alkylierende Verbindungen wären beispielsweise noch das Busulfan; ferner zählen zu diesen beispielhaften alkylierenden Zytostatika das Carmustin, Lomustin oder Nimustin, die als N-Nitroso-Harnstoff-Derivate zu dieser Stoffgruppe der Alkylanzien im weitesten Sinne gerechnet werden; in dieser Reihe seien auch das Procarbازin und Dacarbازin genannt; zu der Gruppe der Alkylanzien sei hier noch auf Diaziquon, Hexamethylmelamin, Trimelamol oder Temozolamid verwiesen.

Beispiele für cancerostatische Antimetaboliten sind Folsäureantagonisten, wie das Methotrexat, Edatrexat, Trimetrexat oder dessen Ethylderivat 10-Ethyl-10-desaza-amino-pterin sowie Purin- und Pyrimidinbasenantagonisten oder Antagonisten mit anderen Angriffspunkten, beispielsweise das 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin, 5-Fluorourazil, Floxuridin, Ara-C, Hydroxyurea, Desoxycoformycin, Triazofurin, Acivicin,

PALA, Pyrazofurin sowie das Cytarabin, Vidarabin, Fludarabin, Desoxycoformycin, 2-Chlor-2'-desoxy-adenosin oder Tiazofurin.

Als Synergisten kommen im Zusammenhang mit Arzneikombinationen besonders die verschiedenen IFN-Verbindungen, IL2 oder das Leucovorin in Betracht.

Eine wichtige Gruppe von Cancerostatika stellen die Platin-komplexe wie das Cisplatin und Carboplatin dar. Eine gewisse Bedeutung als Cancerostatika haben die Podophyllotoxine oder Epipodophyllotoxine als Antimitotika wie das Etoposid oder Teniposid erlangt. Dies gilt in ähnlicher Weise für die Vinca-Alkaloide, beispielsweise das Vinblastin, Vincristin, Vin-desin, Navelbin oder 17-Desacetylvinblastin.

Im erfindungsgemäßen Zusammenhang können auch kombinierbare cytostatisch wirksame Antibiotika in Betracht kommen, wie z.B. die Actinomycine, wie das Dactinomycin oder Actinomycin D, die Anthracycline, wie Daunorubicin, Doxorubicin, Rubidazon, Detorubicin, Epirubicin, Carminomycin, Aclacinomycin A, Marcellomycin, AD-32, THP-Doxorubicin, Esorubicin, Idarubicin, Menogaril, oder das Mitoxantron oder Bleomycin sowie das Mitomycin C mit vergleichbaren antibiotischen Wirkungen. Dazu gehören auch Morpholinylderivate mit den Bezeichnungen MRA, MRA-MO, MRA-CN oder MRD-nr-CN oder das Morpholylanthracyclinderivat MX2.

Die Reihe der Cancerostatika aus verschiedenen Stoffgruppen lässt sich mit neueren Verbindungen wie L-Alanosin, Amonafide, Amsacrin, Mafosfamid, Bisantren, Carbethimer, Desoxyspergualin, α -Difluormethylornithin, Mitolactol, Didemnin B, Echinomycin, Elliptiniumacetat, Galliumnitrat, ggf. Cimetidin oder Retinoiden, Homoharringtonin, Razoxan, Indicin-

N-oxid, Lonidamin, Menogaril, Mitiguazon, N-Methylformamid, Mitozolamid, Piritrexim, Spirogermanium, Spiromustin, Suramin, Taxol, Taxoter, Teroxiron, Hydroxyharnstoff, 1,2,4-Triglycidylurazol, L-Asparaginase, Lentinan, Vinzolidin oder radioaktiven Isotopen wie ^{32}P , ^{90}Y , ^{211}At oder ^{131}I , die zum Zwecke des Targetings jeweils an Antikörper gekuppelt sein können, fortsetzen.

Eine wichtige Gruppe von Cancerostatika stellen hormonelle Stoffe dar, d.h. Hormone selbst wie Androgene/ Antiandrogene, Glucocorticoide oder Östrogene/Antiöstrogene, Depotöstrogene, Gestagene sowie Hormonantagonisten/Hypothalamushormone, Östrogenrezeptorantagonisten, Aromatasehemmer. Beispielhaft für derartige Stoffe seien u.a. die folgenden genannt: das Buserilin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, wie z.B. Stilbestrol, Diethylstilbestrol, Megestrol(acetat), Diethylstilbestroldiphosphat, Estradiol(undecylat), Gonadoliberin, Fosfestrol, Estramustin, Tamoxifen, Drostanol-on(propionat), Fluoxymesteron, Testolacton, Aminoglutethimid, Mitotan, Medroxiprogesteron(acetat) Flutamid, Megestrol(acetat), Aminoglutethimid, 4-Hydroxyandrostendion, Plumestan, Exemestan, Pyridoglutethimid, Fadrazol, Arimidex, Vorazol, Flutamid, Cyproteron, Mifepriston, Hydroxyprogesteron, Progesteron oder Ethinylestradiol,

Zur immunsuppressiven Therapie können beispielsweise das Cyclosporin eingesetzt werden, wobei aber auch Kortikosteroide, wie z.B. Prednison oder Methylprednisolol wie auch Methotrexat und Azathioprin oder Cyclophosphamid appliziert werden. Eine bekannte Kombination derartiger Immunsuppressiva besteht in der kombinierten Anwendung von Cyclosporin oder Prednison zusammen mit Azathioprin.

Miteingeschlossen in die Reihe üblicher, vorstehend beispielhaft gegebener, sowie konkret auch hier nicht genannter Cancerostatika sind je nach deren Struktur deren pharmakologisch annehmbaren Salze, Ester, Ether, optische Isomere, Stereoisomere und sonstige analog wirksame Derivate.

Die Einzeldosierungen der Cancerostatika bzw. Immunsuppressive in den Arzneimitteln richtet sich nach den üblichen, in der Literatur und Firmenschriften gegebenen therapeutischen Empfehlungen. Sie können je nach Wirksamkeit und therapeutischer Breite der Cancerostatika von beispielsweise 0,1 mg bis zu 10 000 mg reichen. Die Ansatzgrößen bei der Herstellung der Arzneimittel wird so berechnet, daß ausgedrückt in absoluten Dosiseinheiten können die Einheitsdosen 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 1000, in Einzelfällen bis zu 1 200, 1 500, 2 000, 5000 oder 10 000 mg betragen. Im Falle des Einsatzes von Interferonverbindungen werden die verabreichten Dosismengen in Einheiten, beispielsweise 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 40 oder 50 Millionen Einheiten ausgedrückt. Dies gilt in ähnlicher Weise auch für cancerostatische Enzyme, wie z.B. die Asparaginase, die in einer Menge von 1000, 6000 oder 10 000 Einheiten pro m^2 Körperoberfläche verabreicht werden. Die angegebenen Dosiseinheiten erstrecken sich auch auf die Applikation der Pyridylcarbonsäureamidverbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I), die im Bereich zwischen 0,1 mg, 1, 10 mg bis zu 5000 oder 10 000 mg Einzeldosierung, wie vorstehend aufgeführt, liegen können.

Je nach Auftreten eines synergistischen, überadditiven Effekts einer Kombination aus zwei oder mehr Cancerostatika, können die an sich üblichen Dosierungen auch unterschritten werden. Damit lassen sich die mit der Verabreichung von Cancerostatika verbundenen Nebenwirkungen weiter herabsetzen.

Umgekehrt läßt sich in dem Falle, daß durch die erfindungsgemäße Verringerung der Nebenwirkungen der Vitamin PP-Verbindungen im Bedarfsfall ohne Gefahr für den Patienten eine wesentlich höhere Dosis an Cancerostatika verabreichen.

Die obenstehende Erläuterung der jeweils geeigneten Cancerostatika hat lediglich beispielhaften und keinerlei beschränkenden Charakter, da sie aufgrund der unübersehbaren Fülle der bekannten Arzneimittel nicht vollständig sein kann; weitere übliche Cancerostatika und Trägersystem hierfür sind den einschlägigen Handbüchern wie z.B. M.Peckham, H.Pinedo and U. Veronesi: Oxford Textbook of Oncology Vol. 1 & Vol. 2, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo (1995) oder W.Forth, D.Henschler, W. Rummel, K.Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, SPEKTRUM, Heidelberg, Berlin Oxford, 7.Auflage (1996) oder E.Mutschler: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie & Toxikologie, WVG, Stuttgart, 6.Auflage (1991) oder anderen Kompendien und der übrigen Literatur des Standes der Technik wie auch einschlägigen Patentpublikationen zu Antitumormitteln zu entnehmen.

PHARMAKOLOGISCH - EXPERIMENTELLER TEIL

In den folgenden Beispielen wurde eine Antitumorsubstanz verwendet, die von der Firma Klinge Pharma GmbH unter der Bezeichnung K22.097 synthetisiert wurde und in der Publikation PCT/EP97/03243=WO97/48695 als Substanz Nr.54 (Herstellungsbeispiel 4 in Form des N-[4-(1-Diphenylmethyldipiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamids beschrieben ist.

**1. Aufhebung der wachstumshemmenden Wirkung von
Antitumorsubstanzen durch Nikotinsäure und Nikotinamid bei
menschlichen Leukämiezellen**

THP-1 Zellen, die von einer menschlichen monozytären Leukämie stammten, wurden in einer Dichte von 200.000 Zellen/ml in „96-Well“-Mikrotiterplatten mit flachem Boden ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in RPMI 1640 Nährmedium mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz, sowie für die Leerwerte mit zellfreiem Nährmedium, wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Nach vier Tagen Substanzinkubation wurde in jedes einzelne „Well“ jeweils 20 µl WST-1 Reagens (Boehringer Mannheim) pipettiert. Nach 30 bis 60 Minuten Inkubation im Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ wurden die Lichextinktion im ELISA-Reader bei 450 nm Wellenlänge gemessen. Die Leerwerte wurden von den übrigen Meßwerten jeweils subtrahiert. Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben. Die so erhaltenen Meßwerte sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben:

Testsubstanzen	IC ₅₀ -Wert für K22.097
K22.097 allein	0,01 μ M
K22.097 + 0,1 mM Nikotinsäure	> 10 μ M
K22.097 + 1 mM Nikotinamid	> 10 μ M

Tabelle 1

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, wird die wachstums-hemmende Wirkung von K22.097 sowohl durch Nikotinsäure als auch durch Nikotinamid aufgehoben.

2. Aufhebung der wachstumshemmenden Wirkung von Antitumorsubstanzen durch Nikotinsäure und Nikotinamid bei normalen Lymphozyten

Viele Zytostatika und auch die Strahlentherapie haben nicht nur auf Tumorzellen eine zytotoxische Wirkung, sondern auch auf das Blutzellsystem. Dies führt zu einer Schwächung der Immunabwehr, die zu lebensgefährlichen Infektionen führen können. Außerdem kann es durch das verhältnismäßig rasche Absterben einer großen Zellmasse zum sogenannten Tumorlyse-syndrom kommen, welches zum Tode des Patienten führen kann. Um die Möglichkeit für einen therapeutischen Einsatz von Nikotinsäure bzw. Nikotinamid zur Verhinderung solcher lebensbedrohlichen Zustände durch massiven Zelltod zu prüfen, wurde die Substanzwirkung auf frisch isolierte Lymphozyten wie folgt getestet:

Als Lymphozytenquelle diente die Milz einer Swiss-Maus. Aus der Milzzellsuspension wurde über einen Ficollgradienten die

Lymphozytenpopulation isoliert und in IMEM-ZO Kulturmedium mit 0,1% Dextran 70.000 und 2% fötalem Kälberserum aufgenommen. Die Zellen wurden in einer Dichte von ca. 500.000 Zellen/Well/ml in einer 12-Well Schale ausgesät, pro Well 1 ml doppelt konzentrierte Testsubstanzlösung hinzupipettiert und anschließend bei 37°C und 5% CO₂ im Brutschrank inkubiert. Nach 2 Tagen wurde pro Well ein 1 ml - Aliquot mit jeweils 5 µl der Fluoreszenzfarbstofflösungen von Propidiumiodid (8 µg/ml) und 3,3'-Dihexyloxacarbocyaniniodid (40 µg/ml) versetzt und 3 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden jeweils 10.000 Zellen pro Probe am Durchflußzytometer vermessen und der prozentuale Anteil an vitalen Zellen in der Population bestimmt. Anhand der Dosiswirkungskurven wurden IC₅₀-Werte berechnet, die auch in der folgenden Tabelle 2 zur Charakterisierung der einzelnen Substanzwirkung herangezogen werden:

Testsubstanzen	IC ₅₀ -Wert für K22.097
K22.097 allein	0,001 µM
K22.097 + 10 mM Nikotinamid	> 1 µM

Tabelle 2

3. Aufhebung der wachstumshemmenden Wirkung von Antitumorsubstanzen durch Nikotinsäure und Nikotinamid bei primären Darmzellen

Kryptenzellen des Dickdarms wurden nach der Methode von Booth et al. (1995) mit leichten Modifizierungen isoliert. Der ausgelöste Dickdarm wurde in Stücke zerschnitten, die Teile nach mehrmaligem Waschen fein zerschnitten und mit Kollagenase und

Dispase verdaut. Anschließend ließ man die in der Suspension verbliebenen größeren Gewebestücke sedimentieren, der Überstand wurde dekantiert und aufgehoben. Das Pellet wurde nochmals unter heftigem Schütteln mit Medium verdaut um zusätzliche Kryptenzellen abzulösen. Nach dem Sedimentieren wurde der Überstand wieder abgegossen, mit der ersten Fraktion vereinigt und die Kryptenzellen bei 50 × g abzentrifugiert. Nach einem weiteren Waschschnitt wurden die abzentrifugierten Kryptenzellen in Kulturmedium suspendiert und bei einer Dichte von 800 Zellen pro Well in 24-Well-Kulturschalen, die vorher mit Kollagen beschichtet worden waren, ausgesät. Die Zellen wurden bei 37°C in gesättigter Wasserdampfumosphäre mit 92,5% Luft und 7,5% CO₂ inkubiert. Alle 2 Tage wurde 50% des Nährmediums erneuert. Die Testsubstanzen wurden 48 Stunden nach der Aussaat der Kryptenzellen zugegeben, die Behandlung mit ihnen dauerte insgesamt 4 Tage.

Das Wachstum der Kultur wurde nach Färbung mit Kristallviolett als Maß für die Zellzahl photometrisch quantifiziert und die Vitalität der Zellen mit dem MTT-Test bestimmt, dessen Reaktion von lebendigen Zellen mit aktiven Mitochondrien abhängt. Anhand der Dosiswirkungskurven wurden IC₅₀-Werte berechnet, die auch in der folgenden Tabelle 3 zur Charakterisierung der einzelnen Substanzwirkung herangezogen werden:

Testsubstanzen	IC ₅₀ -Wert für K22.097
K22.097 allein	0,1 µM
K22.097 + 1 mM Nikotinamid	> 10 µM

Tabelle 3

**4. Aufhebung der toxischen Wirkung von Antitumorsubstanzen
durch Nikotinamid bei NMRI Mäusen**

Gruppen zu je 6 Mäusen wurden über 4 Tage mit verschiedenen, zweimal täglich oral verabreichten Dosierungen der Antitumorsubstanz K22.097 behandelt. Parallel wurde den einzelnen Dosisgruppen jeweils gleichzeitig 500 mg/kg Nikotinamid intraperitoneal verabreicht. 7 Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Blutbild der einzelnen Tiere untersucht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengefaßt:

Testsubstanzen	Mortalität	Leukozytenzahl
0,5% Carboxymethylzellulose (Kontrolle)	0 / 6	5.100 pro μ l
2×100 mg/kg K22.097	1 / 6	1.100 pro μ l
2×120 mg/kg K22.097	3 / 6	500 pro μ l
2×500 mg/kg Nikotinamid	0 / 6	4.800 pro μ l
2×100 mg/kg K22.097 + 2×500 mg/kg Nikotinamid	0 / 6	6.900 pro μ l
2×120 mg/kg K22.097 + 2×500 mg/kg Nikotinamid	0 / 6	5.900 pro μ l

Tabelle 4

Die Ergebnisse der Tabelle 4 zeigen, daß sowohl die durch die Antitumorsubstanz verursachten Todesfälle als auch die starke Reduzierung der Leukozytenzahlen vollständig verhindert werden können.

Aus den in den Tabellen 1 - 4 dargestellten Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß erfindungsgemäß die Verwendung von Stoffen der Vitamin-PP-Gruppe in unerwarteter Weise an sich unvermeidliche Nebenwirkungen von Antitumorsubstanzen zu

unterdrücken, zumindest zu lindern vermögen und/oder die cancerostatische Aktivität bei unerwartet bedrohlichen Zwischenfällen aufzuheben vermögen. Dieses Ergebnis war im Hinblick auf die an sich bekannte, eingangs diskutierte sensitivitäts- und wirkungssteigernde Aktivität von Nikotinsäure bzw. dessen Amid nicht zu erwarten.

Wie bereits in den obengenannten Publikationen und auch den zum vorliegenden Anmeldetag noch nicht veröffentlichten, älteren Patentanmeldungen der Anmelderin ausgeführt ist, eignen sich insbesondere die Tumorstatika gemäß der allgemeinen Formel (I) auch im Zusammenhang mit dem hierin beschriebenen Erfindungsgegenstand vorzugsweise bei der Chemotherapie von malignen Erkrankungen von Menschen und Tieren. Die antineoplastische Wirkung der beschriebenen Substanzen der Formel (I) kann zur prophylaktischen, adjuvanten, palliativen und kurativen Behandlung von soliden Tumoren, leukämischen Erkrankungen und Lymphomen, sowie zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung bei Menschen und Tieren genutzt werden. Die therapeutische Verwendung ist zum Beispiel u.a. bei folgenden Erkrankungen möglich: Gynäkologische Tumore, wie der Vulva oder des Uterus, Ovarialkarzinom, Hodentumor, Prostatakarzinom, Hautkrebs, Nierenkrebs, Blasentumor, Ösophaguskarzinom, Magenkrebs, Rektalkarzinom, Pankreaskarzinom, Schilddrüsenkrebs, Nebennierentumor, Leukämien und Lymphome, Morbus Hodgkin, Tumorerkrankungen des ZNS, Weichteilsarkom, Knochensarkom, benigne und maligne Mesotheliome, insbesondere aber Darmkrebs, Leberkrebs, Brustkrebs, Bronchial- und Lungenkarzinom, Melanom, akute und chronische Leukämien. Auch benigne papillomatöse Tumore können mit den genannten Substanzen in ihrem Wachstum eingeschränkt werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung und erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Aufhebung akuter Nebenwirkungen oder Verrin-

gerung von Nebenwirkungen an sich kann auch beispielsweise bei Tumoren, die gegen herkömmliche Zytostatika resistent sind, durchaus noch auf die Substanzen gemäß der allgemeinen Formel (I) ansprechen. Des Weiteren sind, wie bereits oben ausgeführt, aufgrund ihrer eigenständigen Charakteristik Kombinationen dieser Tumorinhibitoren mit anderen bekannten Pharmazeutika, die in der Chemotherapie verwendet werden, erfolgversprechend, sofern sich ihre Eigenschaften in geeigneter Weise ergänzen.

Die Einbindung dieser Pyridylcarbonsäureamide in ein Therapieschema kann zum Beispiel mit einer oder mehreren Substanzen aus den folgenden Klassen besonders erfolgreich sein: Antimetabolite (z.B. Cytarabin, 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), Alkylanzien (z.B. Busulfan, Carmustin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazine, Melphalan, Thiotepa), DNA-interkalierende Substanzen und Topoisomerasehemmer (z.B. Actinomycin D, Daunorubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Mitoxantron, Etoposid, Teniposid, Topotecan, Irinotecan), Spindelgifte (z.B. Vincristin, Navelbin, Taxol, Taxotere), hormonell aktive Wirksubstanzen (z.B. Tamoxifen, Flutamid, Formestan, Goserelin) oder andere Zytostatika mit komplexen Wirkmechanismen (z.B. L-Asparaginase, Bleomycin, Hydroxyharnstoff). So kann zum Beispiel die Interaktion dieser cancerostatischen Pyridylverbindungen mit einem Resistenzmechanismus für herkömmliche Zytostatika (z.B. P-Glykoprotein, MRP, Glutathion-S-Transferase oder auch Metallothionein) resistente Tumorzellen wieder sensiv machen.

Viele Antitumormittel haben nicht nur auf Tumorzellen eine zytotoxische Wirkung, sondern auch auf das Blutzellsystem. Dies führt zu einer Schwächung der Immunabwehr, die wiederum gezielt eingesetzt werden kann, um z.B. die Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation zu unterdrücken. Eine

Anwendung bei immunologischen Erkrankungen, wie z.B. der Psoriasis oder Autoimmunerkrankungen) ist daher möglich. Die eigenständige Strukturklasse der bevorzugten Verbindungen aus der Gruppe der substituierten 3-Pyridylcarbonsäureamide ermöglicht daher auch eine Kombination mit anderen bekannten Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Rapamycin, Azathioprin und Glukokortikoiden.

Ferner wurde in den experimentellen Untersuchungen die von der Anmelderin synthetisierte Antitumorsubstanz Nr.159 mit der internen Bezeichnung K22.175 gemäß der Publikation PCT/EP97/03245=W097/48696 in Form des N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamids miteinbezogen. Die daraus gewonnenen Ergebnisse bestätigten die oben dargestellten Befunde über den erfindungsgemäß verwertbaren Effekt der Vitamin PP-Verbindungen. Nachfolgend sind in Tabelle 5 die Ergebnisse entsprechend der in Beispiel 1, Tabelle 1, verwendeten Methode angegeben:

Testsubstanzen	IC ₅₀ -Wert für K22.175
K22.175 allein	0,5 nM
K22.175 + 0,1 mM Nikotinsäure	> 30 nM
K22.175 + 1 mM Nikotinamid	> 30 nM

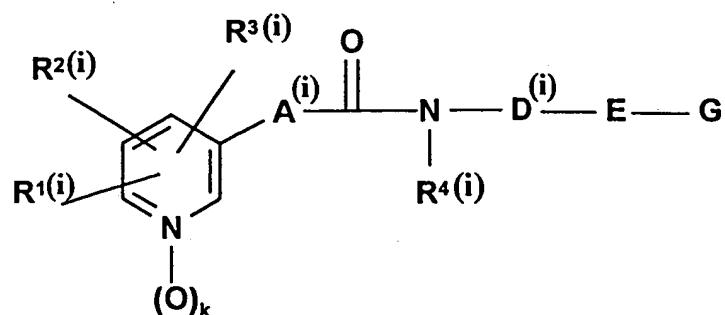
Tabelle 5

Wie eingangs bereits erwähnt, betrifft die erfindungsgemäß Verwendung und die erfindungsgemäß hergestellten und applizierten Arzneimittel auch die Kombination der cancerostatischen Chemotherapie mit Strahlen bzw. Radiotherapie, wobei die Hyperthermie als Wärmestrahlentherapie oder andere physikalische Tumortherapien in die Erfindung miteingeschlossen sind.

Patentansprüche

1. Verwendung von Stoffen mit Vitamin PP-Wirkung als zytoprotektive Mittel zur Verhütung, Verringerung oder Be- seitigung leichterer oder akuter Nebenwirkungen und/oder Auf- hebung der Wirkung von Cancerostatika oder Immunsuppressiva, insbesondere von Stoffen aus der Reihe der substituierten Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide in der Diagnostik oder zytostatischen oder immunsuppressiven Chemotherapie, antiproliferativer und die Metastasenbildung verhindernder oder prophylaktischer Therapie oder der Kon- trolle von Immunreaktionen wie Autoimmunerkrankungen ggf. in Kombination mit Radiotherapie.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Stoff oder Stoffe mit Vitamin PP-Wirksamkeit Nicotinsäure oder Nicotinamid bzw. deren pharmakologisch und pharmazeu- tisch annehmbare Ester- oder Amidderivate, anionische oder quartäre Salze oder Additionssalze, N-Oxide, ggf. deren analogen Thioxoderivate, ggf. deren Isomere sowie deren Prodrugs, und als Cancerostatika bzw. Tumorinhibitoren oder Immunsuppressiva in Form von Pyridylalkan-, Pyridyl- alken- und Pyridylalkinsäureamiden der folgenden allge- meinen Formel (I)



eingesetzt werden, worin die Reste $R^1(i)$, $R^2(i)$, $R^3(i)$ und $R^4(i)$ ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, aliphatischen, ggf. mit funktionellen Gruppen substituierten Kohlenwasserstoff-resten, ggf. unterbrochen durch eines oder mehrere Hetero-atome, oder aromatischen Kohlenwasserstoffresten, wobei $R^1(i)$ und $R^2(i)$ zusammen eine Brücke bilden können,

k die Zahl 0 oder 1 bedeutet, und

$A(i)$ und $D(i)$ einen aliphatischen, gesättigten oder ungesättigten ggf. substituierten Kohlenwasserstoffrest bedeuten, der ggf. durch ein Heteroatom oder eine funktionelle Gruppe unterbrochen sein kann,

E eine Bindung bedeutet oder einen Heterocyclus entweder mit einem oder zwei N-Atomen oder einem N-Atom plus einem O-Atom, wobei dessen Verknüpfung mit $D(i)$ und G entweder über ein Stickstoff- und ein Kohlenstoffatom oder ggf. auch über die beiden Ring-Stickstoffatome erfolgt ist;

G ausgewählt ist aus

Wasserstoff oder einem aliphatischen oder araliphatischen Rest, einem ungesättigten oder aromatischen, mono- oder polycyclischen carbocyclischen Rest, einem gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, mono- oder polycyclischen heterocyclischen Rest, die entweder direkt oder über eine funktionelle Gruppe, abgeleitet von C-, N-, O-, S- oder P-Atomen, beispielsweise einer Ether-, Thioether-, Acyl-, Sulfonyl-, Phosphinoylgrup-

pe, oder einer Amid-, Carbamat-, Ureid-, Sulfonamid- oder Phosphinamidgruppe gebunden sein können, oder einem mono- oder polycyclischen, über das Imid-Stickstoffatom gebundenen Imid, sowie ihre

Stereoisomeren einschließlich der cis/trans-Isomeren, E/Z-Isomeren, der Enantiomeren sowie

Diastereomeren und sonstiger Isomeren der vorstehend definierten Verbindungen, in ggf. reiner Form oder als deren racemische und/oder nichtracemische Mischungen; sowie die

Tautomeren der obenstehend definierten Verbindungen ggf. in dem Falle, daß G einen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt oder einen solchen bei dessen gleichzeitiger Substitution durch freie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen enthält; und die entsprechenden pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze der vorstehend definierten Verbindungen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Pyridylalkan-, Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamiden der allgemeinen Formel (I) um die folgenden Verbindungen handelt:

N-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-[1-(2-Phenylethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-[1-(4-Phenylbutyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-[1-(4-Hydroxy-4-phenylbutyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-(1-Diphenylmethyldipiperidin-4-yl)-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid,

N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(2-Phenylethyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(4-Biphenylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(1-Naphthylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(9-Anthrylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(Cyclohexylphenylmethyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-(4-[1-[Bis-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperidin-4-yl]-butyl)-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-(4-[1-[Bis-(2-chlorophenyl)-methyl]-piperidin-4-yl]-butyl)-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(2-fluoropyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(6-fluor-pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid•Dihydrochlorid oder das

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid•Methansulfonat;

N-[4-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Benzoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-(4-[1-[Bis-(2-chlorophenyl)-methyl]-piperidin-4-yl]-butyl)-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(Phenylpyridin-3-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(9H-Fluoren-9-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(1-Naphthylamino-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylamino-carbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-[1-(10,11-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylphosphinoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(2-fluor-pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(5-fluor-pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-2-fluor-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-2,2-difluor-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-5-(pyridin-3-yl)-pentansäureamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-pentansäureamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-N-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-2-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionamid und das

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid;

N-[4-(1-Methylsulfonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-[1-(1-Naphthylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-[1-(10,11-Dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylphosphinoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Acetyl piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Diphenylacetyl piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(3,3-Diphenylpropionyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(Phenylpyridin-3-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(Phenylpyridin-4-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[7-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-heptyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[8-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-octyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid oder das

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid;

N-[4-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-3-hydroxy-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-propoxy]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-sulfonyl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{2-[2-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-(4-{4-[Bis-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-but-2-ynyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(4-Carboxyphenyl-phenylmethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-(4-{4-[(4-Aminophenyl)-phenylmethyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid;

N-{5-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{6-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid;

3-Pyridin-3-yl-N-{4-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-acrylamid;

N-{4-[4-(Naphthalin-1-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-[5-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[6-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-ly)-butyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid;

N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-diensäureamid;

N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-{5-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{6-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-{4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-5-(pyridin-3-yl)-penta-2,4-dien-säureamid;

N-{4-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-[2-[4-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Diphenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(2-Aminobenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(4-Carboxybenzoyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(Biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(9-Oxo-9H-fluoren-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(Furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(Naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-[4-[4-(Diphenylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(Naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Diphenylphosphinonyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Biphenyl-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(9H-Fluoren-9-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie

N-[4-[4-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Benzotriazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(Hydroxy-diphenylmethyl)-piperidin-1-yl]-butyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-acetamid;

N-[4-(4,4-Diphenylpiperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-[4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-ylpropionamid•Dihydrochlorid/ Semi-isopropanol;

N-[4-[4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl]-5-pyridin-3-yl-pentanamid;

N-[4-[4-(4,9-Dihydro-thieno[2,3-b]-benzo[e]thiepin-4-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-[4-[4-(4,9-Dihydro-thieno[2,3-b]-benzo[e]thiepin-4-yliden)-piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Diphenylphosphinoyloxy)piperidin-1-yl]-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie

N-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(2,6-Dioxo-4-phenylpiperidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(1,3-Dioxo-4,5,6,7-tetraphenyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(3-Benzyl-2,4,5-trioxo-imidazolidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(1,3,10-Trioxo-1,4,5,6,10,10a-hexahydro-acenaphtho[1,8a-c]pyrrol-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(2,5-Dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(2,5-Dioxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[3-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(3-Pyridin-3-yl-acroylamino)-butyl]-2,3:5,6-dibenzobicyclo[2.2.2]octan-7,8-dicarbonsäure-imid;

N-[4-(5-Benzyliden-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(4-Benzyl-2,6-dioxopiperazin-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[6-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(2,5-Dioxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;

N-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-(1-oxidopyridin-3-yl)-acrylamid;

N-[6-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[2-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-ethyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie

N-[4-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[8,8-Bis-(4-fluorphenyl)-octyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid•Hydrochlorid;

N-[6-(3,3-Diphenylureido)-hexyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-[4-(1-Phenyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

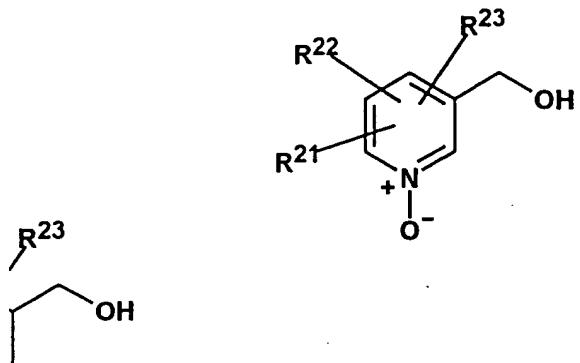
N-(8,8-Diphenyloctyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

N-(8-Hydroxy-8,8-diphenyloctyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

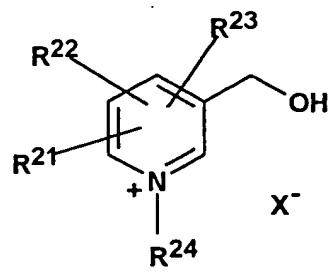
N-[4-(3,3-Diphenylureido)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;

1H-Benzo[de]isochinolin-2-yl)-butyl]-3-pyridin-
 amid;
 1-Dihydro-dibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl-
 yl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 3-yl-N-[6-(tosylamino)-hexyl]-acrylamid;
 Dioxo-1-thia-2-aza-acenaphthylen-2-yl)-butyl]-3-
 yl-acrylamid;
 oxy-6,6-diphenylhexyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 phenyl-hex-5-enyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 Diphenylimidazol-1-yl)-butyl]-3-pyridin-3-yl-
 is-2-Phenylcyclopropylcarbonylamino)-butyl]-3-
 yl-acrylamid;
 oxy-5,5-diphenyl-pentyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 heptyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 nylacetylamino-butyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid;
 hydrylamino)-butyl]-3-pyridin-3-yl-acrylamid sowie
 Benzhydrylmethylamino)-ethyl]-methylamino)-butyl)-
 3-yl-acrylamid.

endung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
 schnet, daß als Stoff mit Vitamin PP - Wirkung
 en der allgemeinen Formeln (II) bis (IIb)

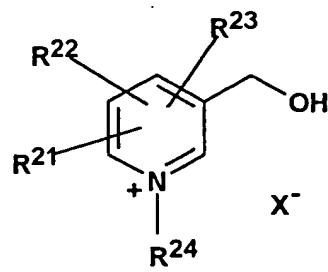


(II)

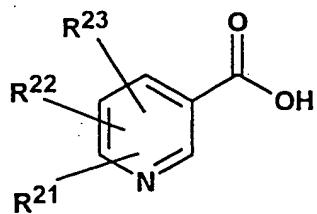


(IIa)

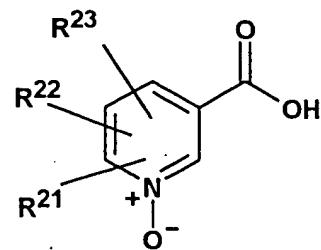
(IIb)



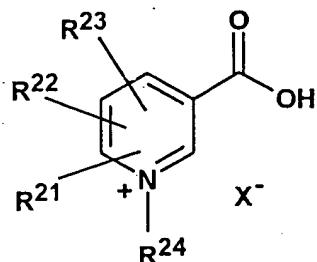
sowie Verbindungen der Formeln (III) bis (IIIc)



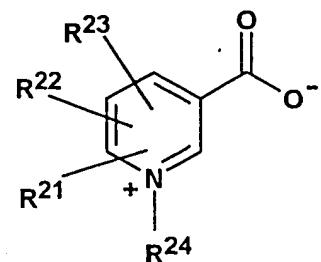
(III)



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

worin

R²¹ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyloxy, Alkylthio oder Aminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Aminoalkyl, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, insbesondere C₁-C₆-Alkylamino oder C₂-C₁₂-Dialkylamino, Formyl, Alkoxy carbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder Dialkylaminocarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl oder C₃-C₁₃-Dialkylamino-carbonyl und Carboxy;

R²² ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Halogen, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl,
Trifluormethyl, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-
Hydroxyalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyloxy oder
Aminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy
oder C₁-C₆-Aminoalkyl, Amino, Alkoxycarbonyl,
insbesondere C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und
Carboxy;

R²³ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, und
Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl;

R²⁴ ausgewählt ist aus

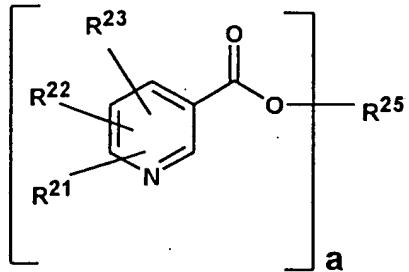
Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, insbesondere
C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkyl oder C₂-
C₆-Alkoxyalkyl und Aralkyl, insbesondere Benzyl;

x- ein einwertiges, nichtbasisches Anion bedeutet, ausgewählt aus

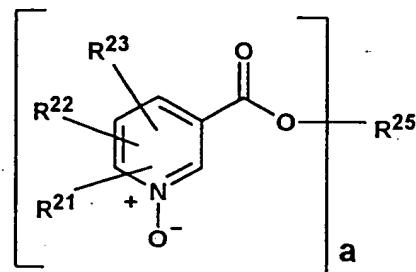
Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat,
Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat,
Tetrafluorborat, Dihydrogenphosphat und Acetat, wobei

ggf. auch

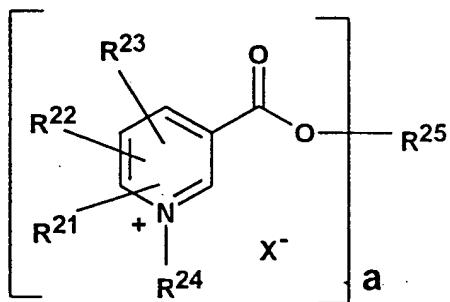
Esterverbindungen der Formel (III) in Form der folgenden allgemeinen Formeln (IV) bis (IVb), ihre N-Oxide (IVa), deren analogen Thioxoderivate oder quartären Salze (IVb), mit ein- bis sechswertigen Alkoholen oder Aminoalkoholen,



(IV)



(IVa)



(IVb)

eingesetzt werden können, worin

R^{21} bis R^{24} und X^- die vorstehenden Bedeutungen haben,

a die Zahl 1 bis 6 bedeuten kann,

und der zugrundeliegende Alkohol $R^{25}(OH)_a$ ausgewählt ist aus

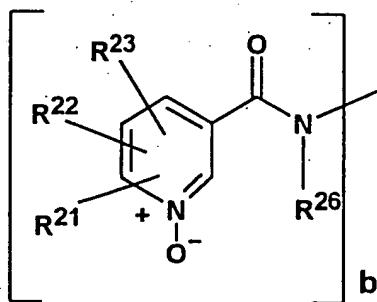
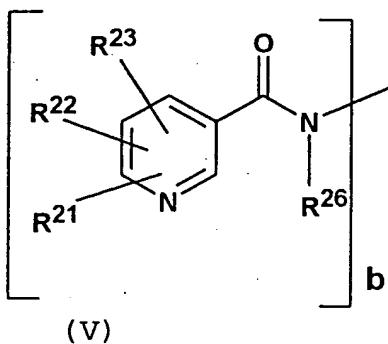
einwertigen, geradkettigen oder verzweigten, primären, sekundären oder tertiären C_1-C_{10} -Alkanolen oder ω -Di-alkylaminoalkanolen oder Benzylalkohol,

zweiwertigen, geradkettigen oder verzweigten C_2-C_{10} -Glycolen,

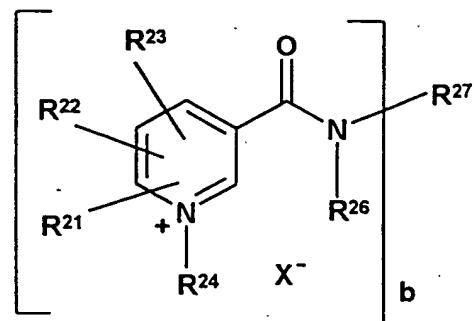
ein- oder zweiwertigen C_5-C_7 -Cycloalkanolen bzw. -diolen, Cycloalkylmethanolen oder gesättigten

Heterocyclomethanolen wie Tetrahydrofurylmethanol, drei-, vier-, fünf- oder sechswertigen, geradkettigen oder verzweigten oder cyclischen Alkoholen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen wie Glycerin, 2,2-Bis(hydroxymethyl)-octanol-1, Erythrit, Pentaerythrit, Arabit, Xylit, Sorbit, Mannit, Isosorbit, Tetra(hydroxymethyl)cyclohexanol oder Inosit,

wobei ferner ggf. auch die Amide der folgenden Formeln (V) bis (Vb), abgeleitet von den jeweils freien Säuren der vorstehenden allgemeinen Formeln (III) bis (IIIC), ihre N-Oxide oder quartären Salze, mit ein- oder zweiwertigen Aminen oder Hydroxyalkylaminen eingesetzt werden können:



(Va)



(Vb)

worin

R²¹ bis R²⁴ und X⁻ die vorstehenden Bedeutungen haben,

b die Zahl 1 oder 2 darstellen kann und in dem Falle,
 daß b = 1, die Reste

R²⁶ und R²⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminoalkyl
 oder Dialkylaminoalkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
 Hydroxyalkyl, C₃-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Aminoalkyl oder C₄-
 C₁₂-Dialkylaminoalkyl und Carboxymethyl,

und in dem Falle, daß b = 2, der Rest

R²⁶ die vorstehenden Bedeutungen hat, der RestR²⁷ ausgewählt ist aus

Alkylen, insbesondere C₂-C₁₀-Alkylen oder C₅-C₁₀-
 Alkylen, worin eine Methylengruppe isoster durch
 O, NH oder N-Alkyl ersetzt ist;

und/oder je nach molekularen Bindungseigenschaften der Ver-
 bindungen gemäß den vorstehenden Formeln (II) bis (Vb) deren

Säureadditionssalze, anionischen Salze, ihre N-Oxide, insbesondere gemäß den Formeln (IIa) und (IIIa) und quartären Pyridiniumsalze, insbesondere gemäß den Formeln (IIb), (IIIb) und (IIIc), ggf auch ihre jeweils analogen Thioxoderivate oder

eine Vorläuferverbindung („Prodrug“) eingesetzt werden, die in vivo zu einem Stoff mit Vitamin PP - Wirkung metabolisiert werden kann, sowie andere, durch die vorstehenden Substituenten nicht definierte, pharmakologisch annehmbare Ester oder sonstige Derivate mit pharmakokinetisch verwertbarer Vitamin PP-Wirksamkeit.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Vitamin PP wirksame Stoffe die Nicotinsäure und/oder das Nicotinamid eingesetzt werden.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Vorläuferverbindung, die in vivo zu einem Stoff mit Vitamin PP - Wirkung metabolisiert wird („Prodrug“), das Tryptophan eingesetzt wird.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zu dem Cancerostatikum, insbesondere einer im Anspruch 2 oder 3 bezeichneten Verbindung noch ein von dem Tumorinhibitor gemäß der allgemeinen Formel (I) verschiedener cancerostatischer oder immunsuppressiver Stoff eingesetzt wird.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Verringerung, Beseitigung oder Verhütung leichterer Nebenwirkungen die jeweiligen Dosiseinheiten von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im Bereich von 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 200, 250, 300,

400, 500, 750 mg bis 1000 mg und zur Beseitigung akuter Nebenwirkungen bzw. zur Aufhebung der Cancerostatikawirkung 100, 250, 300, 500, 750 oder 1000 bis 10 000 mg betragen.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 2 und eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) bis (Vb) gemäß Anspruch 4 neben physiologisch annehmbaren Träger- und toxikologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthält.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich zu dem Cancerostatikum, insbesondere einer im Anspruch 2 oder 3 bezeichneten Verbindung, noch einen von dem Tumorinhibitor gemäß der allgemeinen Formel (I) verschiedenen cancerostatischen oder immunsuppressiven Stoff, enthält.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach den Ansprüchen 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es in der cancerostatischen Chemotherapie zur Verringerung, Beseitigung oder Verhütung leichterer Nebenwirkungen die jeweiligen Doiseinheiten von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im Bereich von 5, 10, 20, 25, 30, 50, 100, 200, 250, 300, 500, 750, 1000 mg bis 1000 mg und zur Beseitigung akuter Nebenwirkungen bzw. zur Aufhebung der Cancerostatikawirkung jeweils 100, 200, 250, 300, 500, 750 oder 1000 bis 10 000 mg enthält.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich zu den Cancerostatika in Kombination mit einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) bis (Vb) noch einen

oder mehrere andere bei den in den vorstehenden Ansprüchen angegebenen Indikationen übliche Wirkstoffe enthält.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in fester, peroral verabreicherbarer Form als Tablette, Kapsel, Dragée, gegebenenfalls als Retard- und/oder magensaftresistente Präparat, oder als flüssige Arzneiform, beispielsweise als jeweils peroral verabreichbare Lösung, Suspension, Brausetablette, in Form von Tabs oder Sachets, gegebenenfalls in retardierter Form bzw. mit verzögerter und/oder beschleunigter oder gesteuerter Freisetzung der Wirkstoffe vorliegt.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß die miteinander kombinierten Wirkstoffe getrennt voneinander bzw. in separaten Dosiseinheiten in der Arzneimittelpackung („Kit-of-parts“) enthalten sind.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung einem der Ansprüche 9 bis 12 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines geeigneten Injektions- oder Infusionspräparates zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen, gegebenenfalls in retardierter Form bzw. als parenterale Depotarzneiform oder Implantat vorliegt oder in die Form eines Konzentrates, Pulvers oder Lyophilisates gebracht ist und gegebenenfalls das parenterale Verdünnungsmittel getrennt davon in der Packung so konfektioniert ist, daß die Vermischung der darin enthaltenen Komponenten jeweils unmittelbar vor Gebrauch mit einem üblichen parenteral applizierbaren Verdünnungsmittel möglich ist.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Inhalationstherapeutikums, beispielsweise in Form eines Sprays zusammen mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Treibmitteln, Träger und Hilfsstoffen vorliegt.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Behandlung vorliegt.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines gastrointestinalen therapeutischen Systems (GITS) zur systemischen Behandlung vorliegt.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Salbe, Suspension, Emulsion, eines Balsams, Pflasters oder in Form einer äußerlich applizierbaren Lösung vorliegt.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 zur Verabreichung mittels Dosieraerosol oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer rektal, genital oder transurethral verabreichbaren Emulsionen, einer Lösung, einer liposomalen Lösung, eines Implantats, Suppositoriums oder einer Kapsel vorliegt.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von nasal,

otologisch oder ophthalmologisch applizierbaren Zubereitungen vorliegt.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß es in bukkal applizierbarer Form vorliegt.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9, bis 23, dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Dosiseinheit zur Einzelverabreichung 0,001 bis 1000, 2000, 3000, 4000 oder 5000 mg, vorzugsweise 0,01 - 100 mg, in bevorzugterer Weise 1 - 10 mg, insbesondere 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600 oder 800 mg Cancerostatikum, insbesondere eines Tumorinhibitors der allgemeinen Formel (I) enthält.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 oder 20, dadurch **gekennzeichnet**, daß der pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünner ein Treibgasaerosol ist.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, 20 oder 25 dadurch **gekennzeichnet**, daß das Treibgasaerosol Tetrafluorethan und/ oder Heptafluorpropan bzw. Propan, Butan oder Dimethylether oder deren Gemische ist.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 16, 20, 25 oder 26, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Treibgasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthält.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 16 oder 20, dadurch **gekennzeichnet**, daß es als Trockenpulver-Dosierformulierung Glukose und/oder Laktose enthält.

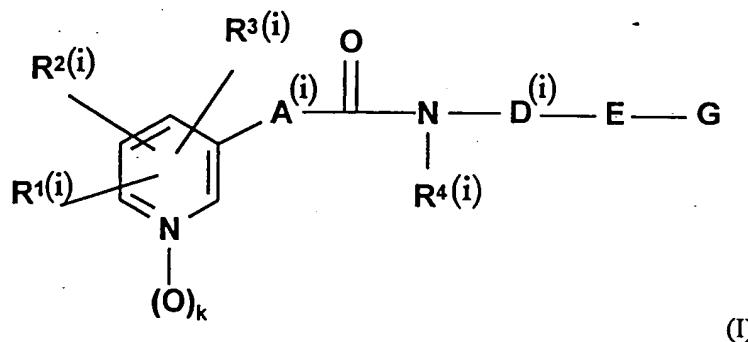
29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 - 28, dadurch gekennzeichnet, daß es als Prodrug einen Gehalt an Tryptophan aufweist.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß es die 30-, 40-, 50- oder 60-fache Menge der in Anspruch 11 angegebenen Menge an Stoff mit Vitamin PP-Wirkung enthält.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß es Dosiseinheiten von 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 10 000 oder 50 000 mg Tryptophan enthält.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Vitamin-PP-Verbindungen bzw. von Stoffen mit Antipellagrawirksamkeit, wie zum Beispiel der Nicotinsäure (Niacin), und Nicotinamid (Niacinamid, Vitamin PP, Vitamin B3) zur Minderung, Beseitigung oder Verhütung von Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads, wie auch zur Aufhebung akuter Nebenwirkungen bei der immun-suppressiven oder cancerostatischen Chemotherapie oder Diagnostik, insbesondere mit substituierten Pyridincarbonsäureamiden, wobei in den angesprochenen Chemotherapien und Indikationen insbesondere Stoffe aus der Reihe der Formel (I)



sowie Kombinationsarzneimittel mit einem Gehalt an Stoffen mit Vitamin B3 - bzw. Antipellagrawirksamkeit und Chemo-therapeutika in Betracht kommen.